

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zalviso 15 mikrogram sublinguala resoribletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje sublingual resoriblett innehåller 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje sublingual resoriblett innehåller 0,074 mg para-orange aluminiumlack (E110).

Varje sublingual resoriblett innehåller 0,013 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Sublingual resoriblett.

Zalviso sublinguala resoribletter med en diameter på 3 mm är orange färgade resoribletter med flata sidor och rundade kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zalviso är avsett för behandling av akut, måttlig till svår, postoperativ smärta hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Zalviso får endast administreras i sjukhusregi. Zalviso får endast ordinerars av läkare med erfarenhet av hantering av opioidbehandling, i synnerhet av biverkningar av opioider såsom andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Dosering

Zalviso sublinguala resoribletter är avsedda att självadministreras av patienten som svar på smärta med hjälp av Zalviso administreringsenhet. Zalviso administreringsenhet är utformad för att administrera en enskild sublingual resoriblett med 15 mikrogram sufentanil på en patientkontrollerad vid behovsbasis, med ett minimi-intervall på 20 minuter (blockeringsintervall) mellan doserna, under en period på upp till 72 timmar, vilket är den maximala rekommenderade behandlingstiden. Se avsnittet "Administreringsätt".

Äldre

Inga studier av särskilda populationer för användning av sufentanil sublinguala resoribletter till äldre har utförts. I de kliniska studierna var cirka 30 % av de rekryterade patienterna i åldern 65-75 år. Säkerhet och effekt hos äldre personer var jämförbar med vad som sågs hos yngre vuxna (se avsnitt 5.2).

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Inga studier av särskilda populationer för användning av sufentanil sublinguala resoribletter till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har utförts. Endast begränsade data finns tillgängliga från användning av sufentanil till dessa patienter. Zalviso ska ges med försiktighet till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Zalviso för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Endast för sublingual användning.

Zalviso sublinguala resoribletter är avsedda för självadministrering med hjälp av Zalviso administreringsenhet, som endast ska aktiveras av patienten som svar på smärta (se avsnitt 6.6).

Den dispenserade sublinguala resoribletten ska lösas upp under tungan och får inte krossas, tuggas eller sväljas. Patienterna får inte äta eller dricka och ska tala så lite som möjligt under 10 minuter efter varje dos av Zalviso.

Den maximala mängden sublingualt sufentanil som kan administreras med Zalviso administreringsenhet under en timme är 45 mikrogram (3 doser).

Om patienten kontinuerligt tar maximal dos, räcker en patron i 13 timmar och 20 minuter. Vid behov kan ytterligare Zalviso-patroner användas.

Anvisningar för förberedelse och hantering av Zalviso administreringsenhet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Signifikant andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

Andningsdepression

Sufentanil kan orsaka andningsdepression, och graden/svårighetsgraden av denna är dosrelaterad. De respiratoriska effekterna av sufentanil måste bedömas genom klinisk monitorering av t.ex. andningsfrekvens, sederingsnivå och syrgasmättnad. Risker är särskilt höga för patienter med nedsatt andningsfunktion eller minskad andningsreserv. Andningsdepression orsakad av sufentanil kan hävas med opioidantagonister. Det kan krävas upprepade administreringar av antagonist, eftersom durationen av andningsdepressionen kan vara längre än effektdurationen för antagonisten (se avsnitt 4.9)

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Intrakraniellt tryck

Sufentanil ska användas med försiktighet till patienter som kan vara särskilt känsliga för CO₂-retentionseffekter på hjärnan, t.ex. patienter med tecken på förhöjt intrakraniellt tryck eller nedsatt medvetandegrad. Sufentanil kan dölja det kliniska förloppet hos patienter med skallskada. Sufentanil ska användas med försiktighet till patienter med hjärntumörer.

Kardiovaskulära effekter

Sufentanil kan ge bradykardi. Det ska därför användas med försiktighet till patienter med tidigare eller befintliga bradyarytmier.

Sufentanil kan orsaka hypotoni, speciellt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder bör vidtas för att upprätthålla ett stabilt arteriellt tryck.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Sufentanil metaboliseras huvudsakligen i levern och utsöndras i urin och faeces. Effektdurationen kan vara förlängd hos patienter med svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Endast begränsade data finns tillgängliga från användning av Zalviso till dessa patienter. Patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion eller svårt nedsatt njurfunktion bör övervakas noggrant med avseende på symtom på överdosering av sufentanil (se avsnitt 4.9).

Missbrukspotential och tolerans

Sufentanil har potential för missbruk. Detta bör beaktas vid ordination eller administrering av sufentanil när det finns oro för en förhöjd risk för felaktig användning, missbruk eller avsteg från dos.

Patienter som står på kronisk opioidbehandling eller opioidberoende missbrukare kan kräva högre analgetiska doser än Zalviso administreringsenhet kan administrera.

Gastrointestinala effekter

Eftersom sufentanil är en μ -opioidreceptoragonist kan det bromsa den gastrointestinala motiliteten. Därför ska Zalviso användas med försiktighet till patienter med risk för ileus.

Eftersom sufentanil är en μ -opioidreceptoragonist kan det orsaka spasm i Oddis sfinkter. Därför ska Zalviso användas med försiktighet till patienter med gallvägssjukdom, inklusive akut pankreatit.

Risk vid samtidig användning av sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande ämnen

Samtidig användning av Zalviso och sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande ämnen kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker bör dessa sederande läkemedel endast förskrivas samtidigt med Zalviso till patienter för vilka det inte finns möjliga alternativa behandlingar. Om ett beslut görs att förskriva Zalviso samtidigt med sederande läkemedel, ska längden av den samtidiga behandlingen vara så kort som möjligt.

Patienterna ska noga följas upp för tecken och symptom på andningsdepression och sedering.

Härvidlag rekommenderas det starkt att patienterna och vårdgivarna informeras att ge akt på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Övriga

Innan läkemedlet används måste sjukvårdspersonalen kontrollera att patienterna har fått adekvata instruktioner för användning av Zalviso administreringsenhet för att självadministrera resoribletter vid behov för att hantera sin postoperativa smärta. Endast patienter som kan förstå och följa instruktionerna för användning av administreringsenheten får använda Zalviso. Sjukvårdspersonalen måste ta hänsyn till patientens förmåga att använda enheten på korrekt sätt (t.ex. syn och kognitiv förmåga).

Hjälpämnen

Zalviso sublinguala resoribletter innehåller azofärgämnet para-orange aluminiumlack (E110), som kan ge allergiska reaktioner.

Zalviso sublinguala resoribletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktion med cytokrom P-450-isoenzymet 3A4

Sufentanil metaboliseras huvudsakligen av det humana cytokrom P-450-isoenzymet 3A4. Ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, kan avsevärt öka den systemiska exponeringen för sublinguallt sufentanil (de maximala plasmanivåerna (C_{max}) ökar med 19 %, den totala exponeringen för den aktiva substansen (AUC) ökar med 77 %) och förlänga tiden till maximal koncentration med 41 %. Liknande effekter kan inte uteslutas med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itrakonazol, ritonavir). Varje förändring av effekt/tolerabilitet kopplad till den ökade exponeringen skulle i praktiken kompenseras av en ändrad doseringsfrekvens (se avsnitt 4.2).

CNS-dämpande medel

Samtidig användning av CNS-dämpande medel, inklusive barbiturater, neuroleptika eller andra opioider, halogengaser eller andra icke-selektiva CNS-dämpande medel (t.ex. alkohol), kan förstärka andningsdepressionen.

Sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande ämnen

Samtidig användning av Zalviso med sederande läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande ämnen ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död, på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Längden på den simultiga användningen ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Serotonergt medel

Samtidig administrering av sufentanil och ett serotonergt medel, som exempelvis selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotonin syndrom som är ett potentiellt livshotande tillstånd. Monoaminoxidashämmare får inte tas under de 2 veckorna före och under behandlingen med Zalviso.

Övriga

Interaktion med andra sublinguallt administrerade läkemedel eller läkemedel som är avsedda att spädas ut/utöva en effekt i munhålan har inte utvärderats och samtidig administrering bör undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckligt med data från användning av sufentanil under graviditet hos människa för att utvärdera dess potentiellt skadliga effekter. Det finns för närvarande inga indikationer på att användning av sufentanil under graviditeten skulle öka risken för kongentiala missbildningar.

Sufentanil passerar placentan.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Zalviso rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Sufentanil utsöndras i bröstmjolk när det ges intravenöst; därför rekommenderas försiktighet när Zalviso ges till ammande kvinnor. Amning rekommenderas inte när sufentanil administreras, på grund av risken för opioideffekter eller toxicitet hos ammade nyfödda/spädbarn (se 4.9).

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av sufentanil på fertiliteten hos kvinnor eller män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sufentanil har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av somnolens, yrsel eller synstörningar medan de tar Zalviso eller efter behandlingen. Patienterna får endast framföra fordon och använda maskiner om tillräcklig tid har förflutit sedan den sista administreringen av Zalviso.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen av sufentanil är andningsdepression, som kan leda till apné och andningsstillestånd (se avsnitt 4.4).

Baserat på kombinerade säkerhetsdata från de kliniska studierna var illamående och kräkningar de mest frekvent rapporterade biverkningarna (frekvens $\geq 1/10$).

Tabell över biverkningar

De biverkningar som, antingen i kliniska studier eller efter lansering, har identifierats med andra läkemedel som innehåller sufentanil sammanfattas i nedanstående tabell. Frekvenserna är definierade enligt följande:

| | |
|---------------------|--|
| Mycket vanliga | $\geq 1/10$ |
| Vanliga | $\geq 1/100, < 1/10$ |
| Mindre vanliga | $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ |
| Sällsynta | $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ |
| Mycket sällsynta | $< 1/10\ 000$ |
| Ingen känd frekvens | Kan inte beräknas från tillgängliga data |

| MedDRA-klassificering av organsystem | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Ingen känd frekvens |
|---|--------------------------|--|---|---------------------|
| Immunsystemet | | | Överkänslighet* | Anafylaktisk chock |
| Psykiska störningar | | Förvirringstillstånd | Apati* Nervositet* | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Yrsel Huvudvärk Sedering | Somnolens Parestesi Ataxi* Dystoni* Hyperreflexi* | Kramper Koma |
| Ögon | | | Synstörningar | Mios |
| Hjärtat | | Höjd hjärtfrekvens | Sänkt hjärtfrekvens* | |
| Blodkärl | | Höjt blodtryck Sänkt blodtryck | | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | Andningsdepression | Apné | Andningsstillestånd |
| Magtarmkanalen | Illamående Kräkningar | Förstoppning Dyspepsi | Muntorrhet | |
| Hud och subkutan vävnad | | Klåda | Hyperhidros Hudutslag Torr hud* | Erytem |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Ofrivilliga muskelspasmer Muskelryckningar* | | |
| Njurar och urinvägar | | Urinretention | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Feber | | Frossbrytningar Asteni | Abstinenssyndrom |

* se "Beskrivning av utvalda biverkningar"

Beskrivning av utvalda biverkningar

Efter långvarig användning av andra substanser med μ -opioidreceptoraktivitet sågs abstinenssymptom efter abrupta avbrott av behandlingen.

Vissa biverkningar observerades inte i de kliniska studierna med Zalviso. Frekvenserna för dessa fastställdes baserat på data från intravenös administrering av sufentanil: vanliga – muskelryckningar; mindre vanliga – överkänslighet, apati, nervositet, ataxi, dystoni, hyperreflexi, sänkt hjärtfrekvens och torr hud.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoser av sufentanil manifesterar sig som en intensifiering av de farmakologiska effekterna. Beroende på individuell känslighet avgörs den kliniska bilden av graden av andningsdepression. Denna kan variera från hypoventilation till andningsstillestånd. Andra symtom som kan förekomma är medvetslöshet, koma, kardiovaskulär chock och muskelstelhet.

Behandling

Behandlingen av överdosering bör fokusera på behandling av symtomen på μ -opioidreceptoragonism inklusive administrering av syrgas. Man bör främst vara uppmärksam på obstruktion av luftvägarna och behovet av assisterad eller kontrollerad andning.

En opiatantagonist (t.ex. naloxon) ska administreras i händelse av andningsdepression. Detta utesluter inte mer direkta motåtgärder. Man måste ta hänsyn till att opiatantagonisten har kortare effektduration än sufentanil. I detta fall kan opioidantagonisten administreras vid upprepade tillfällen eller genom infusion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, opioidanestetika, ATC-kod: N01AH03

Verkningsmekanism

Sufentanil är en syntetisk, potent opioid med starkt selektiv bindning till μ -opioidreceptorer. Sufentanil fungerar som en fullständig agonist på μ -opioidreceptorer. Sufentanil inducerar inte någon histaminfrisättning. Alla effekter av sufentanil kan omedelbart och fullständigt blockeras genom administrering av en specifik antagonist, såsom naloxon.

Primära farmakodynamiska effekter

Smärtlindring:

Den smärtlindring som sufentanil ger tros vara medierad av en aktivering av μ -opioidreceptorer, främst inom CNS, vilket får effekt på processer som påverkar både upplevelsen av och reaktionen på smärta. Hos människor är potensen 7 till 10 gånger högre än för fentanyl och 500 till 1 000 gånger högre än för morfin (oralt). Den höga lipofiliteten hos sufentanil gör det möjligt att administrera det sublingvalt och uppnå en snabbt insättande analgetisk effekt.

Sekundära farmakodynamiska effekter

Andningsdepression

Sufentanil kan orsaka andningsdepression (se avsnitt 4.4) och undertrycker också hostreflexen.

Andra CNS-effekter:

Det är känt att höga doser av intravenöst administrerat sufentanil kan orsaka muskelstelhet, troligen som en följd av en effekt på substantia nigra och striatum. Hypnotisk effekt kan påvisas genom EEG-förändringar.

Gastrointestinala effekter

Analgetiska plasmakoncentrationer av sufentanil kan framkalla illamående och kräkning genom irritation av kemoreceptortriggerzonen.

De gastrointestinala effekterna av sufentanil innefattar nedsatt propulsiv motilitet, minskad sekretion och ökad muskeltonus (upp till spasmer) i sfinktrarna i mag-tarmkanalen (se avsnitt 4.4).

Kardiovaskulära effekter

Låga doser av intravenöst sufentanil associerade med troligtvis vagal (kolinerg) aktivitet orsakar lätt bradykardi och lätt sänkt systemisk vaskulär resistens utan signifikant sänkning av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Kardiovaskulär stabilitet är också en följd av minimala effekter på hjärtats preload, hjärtats slagvolym och myokardiets syreförbrukning. Inga direkta effekter av sufentanil på myokardiefunktionen observerades.

Klinisk effekt och säkerhet

Smärtlindring:

Effekten av Zalviso för patientkontrollerad smärtlindring visades i 3 kliniska fas III-studier på akut postoperativ nociceptiv och visceral smärta (postoperativ smärta efter större bukkirurgi eller ortopedisk kirurgi): 2 studier var dubbelblinda, placebokontrollerade (Zalviso N = 430 patienter; placebo N = 161 patienter) och 1 var en öppen studie med aktiv kontroll (Zalviso N = 177 patienter; morfin N = 180 patienter).

Patienterna behandlades med en doseringsregim med 15 mikrogram sufentanil sublinguallt vid behov, med minst 20 minuters blockeringsintervall, under en period på 72 timmar.

Överlägsenhet jämfört med placebo visades i de placebokontrollerade fas III-studierna för det primära effektmåttet tidsvägd summa av skillnaden i smärtintensitet från baseline under 48 timmar (SPID48, $p \leq 0,001$) och de sekundära effektmåtten tidsvägd SPID ($p \leq 0,004$), total smärtlindring (TOTPAR; $p \leq 0,004$) och patienternas övergripande bedömning ($p \leq 0,007$) under 24, 48 och 72 timmar. Efter 48 timmar hade mer än hälften av patienterna i Zalviso-gruppen i dessa studier en relevant smärtreduktion (30 % responderfrekvens) (visceral smärta 60 %, nociceptiv smärta 54,9 %).

En signifikant högre andel av patienterna (78,5 %) bedömde metoden för smärtkontroll såsom ”bra” eller ”utmärkt” med Zalviso än med metoden med intravenös patientkontrollerad smärtlindring med morfin (65,5 %) (primärt effektmått efter 48 timmar; $p = 0,007$). I samtliga 3 fas III-studier rapporterade patienterna en kliniskt betydelsefull smärtlindring inom den första behandlingstimmen med Zalviso (en skillnad i smärtintensitet mellan baseline och totalt smärtsvar >1 NRS). Zalviso ansågs också lättare att använda av sjukvårdspersonalen ($p = 0,017$).

Som visades i studien med aktiv kontroll var den genomsnittliga tiden mellan Zalviso-doserna ungefär dubbelt så lång som med intravenös patientkontrollerad smärtlindring med morfin (cirka 80 minuter jämfört med cirka 45 minuter) under de första 48 timmarna.

Patienter som behandlades med Zalviso i 48–72 timmar i de tre kontrollerade studierna använde ett brett intervall av de tillgängliga 216 doserna, med ett medelvärde på 49 doser/patient (intervall 8–153 doser) varvid majoriteten av patienterna (69,7 %) använde 24–72 doser.

Andningsdepression

Analgetiska doser av Zalviso gav andningsdepressiva effekter hos vissa patienter i de kliniska studierna. I fas III-studien med aktiv kontroll sågs en sänkning av syrgasmättnaden med en storleksordning som var jämförbar mellan de grupper som fick Zalviso respektive intravenöst patientkontrollerat morfin. Det var dock en statistiskt signifikant lägre andel patienter som upplevde episoder av syredesaturation efter administrering av Zalviso sublinguala resoribletter (19,8 %) med administreringsenheten än i gruppen med i.v. patientkontrollerad smärtlindring med morfin (30,0 %). Kliniska studier har visat att intravenöst sufentanil ger mindre andningsdepression än ekvivalentalgetiska doser av fentanyl.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Farmakokinetiken för sufentanil efter sublingual administrering kan beskrivas som en tre-kompartimentmodell med första ordningens absorption. Detta administreringssätt ger högre absolut biotillgänglighet eftersom man undviker metabolism i tarmen och första-passage-metabolism genom 3A4-enzym i levern.

Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten efter en enstaka sublingual administrering av Zalviso jämfört med en enminuts intravenös sufentanil-infusion på 15 mikrogram var 59 %. Detta kan jämföras med en betydligt lägre biotillgänglighet på 9 % efter oralt intag (nedsvald). I de kliniska studierna minskade biotillgängligheten vid upprepad administrering till 37,6 %.

En studie med bukkal administrering visade en ökad biotillgänglighet på 78 % när resoribletterna placerades framför framtänderna i underkäken.

Maximala koncentrationer av sufentanil uppnås cirka 50 minuter efter en singeldos; detta minskar till cirka 20 minuter efter upprepad dosering. När Zalviso administrerades var 20:e minut uppnåddes steady state-koncentrationer i plasma efter 13 doser.

Distribution

Den centrala distributionsvolymen efter intravenös administrering av sufentanil är cirka 14 liter och distributionsvolymen vid steady state är cirka 350 liter.

Metabolism

Metabolismen sker främst i lever och tunntarm. Sufentanil metaboliseras hos människor huvudsakligen av cytokrom P-450-isoenzymet 3A4 (se avsnitt 4.5). Sufentanil metaboliseras snabbt till ett antal inaktiva metaboliter, varvid oxidativ N- och O-dealkylering är de viktigaste eliminationsvägarna.

Eliminering

Totalt plasmaclearance efter en enstaka intravenös administrering är cirka 917 l/min.

Cirka 80 % av den intravenöst administrerade dosen av sufentanil utsöndras inom 24 timmar. Endast 2 % av dosen utsöndras i oförändrad form. Clearance påverkas inte av etnicitet, kön, njurparametrar, leverparametrar eller samtidigt intag av CYP3A4-substrat.

De kliniskt relevanta plasmanivåerna avgörs främst av den tid det tar för plasmakoncentrationen av sufentanil att sjunka från C_{max} till 50 % av C_{max} efter seponering av doseringen (kontextkänslig halveringstid eller $CST_{1/2}$) och inte av den terminala halveringstiden. Median- $CST_{1/2}$ var 2,2 timmar efter en singeldos och ökade till ett medianvärde på 2,5 timmar efter upprepad dosering; det sublinguala administreringssättet förlänger alltså effektdurationen avsevärt jämfört med intravenös administrering av sufentanil (då $CST_{1/2}$ är 0,14 timmar). Liknande $CST_{1/2}$ -värden observerades efter

både singeldos och upprepad administrering, vilket visar att det finns en förutsägbar och konsistent effektduration efter upprepad dosering av den sublinguala resoribletten.

Efter singeldosadministrering av en sublingual resoriblett med 15 mikrogram sufentanil observerades genomsnittliga halveringstider i den terminala fasen i intervallet 6-10 timmar. Efter multipla administreringar uppmättes en längre genomsnittlig terminal halveringstid på upp till 18 timmar, till följd av de högre plasmakoncentrationer av sufentanil som uppnåddes efter upprepad dosering och på grund av möjligheten att kvantifiera dessa koncentrationer över en längre tidsperiod.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

En populationsfarmakokinetisk analys av plasmakoncentrationerna av sufentanil efter användning av Zalviso hos patienter och friska frivilliga (N = 700), som inkluderade 75 patienter med måttligt nedsatt och 7 patienter med svårt nedsatt njurfunktion, identifierade inte njurfunktion såsom en signifikant kovariat för clearance. På grund av det begränsade antalet studerade patienter med svårt nedsatt njurfunktion ska Zalviso dock användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen av Zalviso hos patienter och friska frivilliga (N = 700), som inkluderade 13 patienter med måttligt nedsatt och 6 patienter med svårt nedsatt leverfunktion, identifierades inte leverfunktion såsom en signifikant kovariat för clearance. På grund av det begränsade antalet patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion kan en potentiell effekt av leverdysfunktion som kovariat på clearance eventuellt ha undgått upptäckt. Zalviso ska därför användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns inga farmakokinetiska data för Zalviso till barn.

Det finns begränsade farmakokinetiska data från barn efter intravenös administrering av sufentanil.

Äldre

Inga studier av särskilda populationer har utförts med Zalviso på äldre. Farmakokinetiska data från intravenös administrering av sufentanil visade inga åldersrelaterade skillnader. I de placebokontrollerade fas 3-studierna var cirka 20 % av de rekryterade patienterna äldre (≥ 75 år) och cirka 30 % av de rekryterade patienterna var i åldern 65-75 år. Den populationsfarmakokinetiska analysen visade en ålderseffekt i form av en 27-procentig sänkning av clearance hos äldre (över 65 år). Eftersom denna åldersrelaterade minskning är mindre än den observerade interindividuella variabiliteten på 30-40 % för exponeringsparametrarna för sufentanil, anses denna effekt inte vara av klinisk relevans, i synnerhet inte med tanke på att Zalviso bara används på en vid behovs-basis.

Populationsfarmakokinetik

När patienterna själva titrerade till analgetisk effekt med Zalviso var de genomsnittliga plasmakoncentrationerna av sufentanil 60-100 pg/ml under två dagars användning. Man såg ingen effekt baserad på ålder eller kroppsmasseindex (BMI), eller lätt till måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Patienter med BMI > 30 kg/m²

Populationsfarmakokinetisk analys med BMI som kovariat visade att patienter med ett BMI > 30 kg/m² doserade mer frekvent.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Sufentanil har visats inducera opioidliknande effekter hos olika försöksdjur (hundar, råttor, marsvin, hamstrar) vid doser över de som ger smärtlindring och i två studier med upprepad dosering av sublinguala resoribletter med sufentanil administrerade buckalt till guldhamster.

Reproduktionstoxicitet

Sufentanil var inte teratogent för råttor och kaniner. Sufentanil orsakade embryoletalitet hos råttor och kaniner som behandlades i 10-30 dagar under dräktigheten med 2,5 gånger den maximala dosen till människa genom intravenös administrering. Den embryoletala effekten ansågs vara sekundär till toxiciteten för moderdjuret.

Inga negativa effekter observerades i en annan studie på råttor som under organogenesperioden behandlades med 20 gånger den maximala dosen till människa. De prekliniska effekterna observerades endast efter administrering av nivåer som låg avsevärt över den maximala dosen till människa, och är därför av liten relevans för klinisk användning.

Mutagenicitet

Ames test visade ingen mutagen aktivitet hos sufentanil. I mikrokärntestet på honråttor gav intravenösa singeldoser av sufentanil som var så höga som 80 µg/kg (cirka 2,5 gånger maximal intravenös dos till människor) inga strukturella kromosommutationer.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med sufentanil.

Lokal tolerans

Två studier av lokal tolerans genomfördes i hamsterkindpåsen med sublinguala resoribletter med sufentanil. Det konstaterades från dessa studier att Zalviso sublinguala resoribletter har ingen eller minimal potential för lokal irritation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Kalciumvätefosfat
Hypromellos
Kroskarmellosnatrium
Stearinsyra
Magnesiumstearat
Para-orange aluminiumlack (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zalviso saluförs i polykarbonatpatroner, som var och en innehåller 40 sublinguala resoribletter och är förpackade i en dospåse av polyesterfilm/LDPE/aluminiumfolie/LDPE med en syreabsorbent. Zalviso saluförs i förpackningsstorlekar med 1, 10 eller 20 patroner och multipelförpackning med 40 patroner (2 förpackningar med 20), 60 patroner (3 förpackningar med 20) och 100 patroner (5 förpackningar med 20), motsvarande 40, 400, 800, 1 600, 2 400 respektive 4 000 sublinguala resoribletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patronen får endast användas med Zalviso administreringsenhet, som består av en kontrollenhet och ett munstycke, för att säkerställa korrekt användning av detta system.

När patronen har tagits ut ur dospåsen ska den omedelbart sättas in i Zalviso administreringsenhet.

Enheten måste användas i enlighet med rekommendationerna i informationen från tillverkaren av enheten.

Instruktionerna för hur sjukvårdspersonalen ska förbereda Zalviso administreringsenhet måste följas noggrant.

Zalviso administreringsenhet får inte användas om någon komponent har synliga skador.

Den fulladdade administreringsenheten fungerar utan laddning i upp till 72 timmar.

Efter att behandlingen har avslutats, måste sjukvårdspersonalen ta ut patronen ur enheten, och eventuellt oanvända och/eller ofullständigt tömda patroner måste kasseras av sjukvårdspersonalen i enlighet med gällande lagar och anvisningar för kontrollerade substanser. Övrigt avfallsmaterial måste kasseras i enlighet med sjukhusets riktlinjer och gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1042/001
EU/1/15/1042/002
EU/1/15/1042/003
EU/1/15/1042/004
EU/1/15/1042/005
EU/1/15/1042/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2015

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

•

Före lansering av Zalviso i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehållet i och utformningen av

utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska efter diskussioner och överenskommelse med behöriga nationella myndigheter i varje medlemsstat där Zalviso lanseras säkerställa att information ges till all sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Zalviso via ett informationsbrev om hur man får tillgång till/förses med följande material:

- Produktresumé och bipacksedel
- Utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet ska innehålla följande nyckelbudskap:

- Information om indikationen och hur man väljer patienter på korrekt sätt;
- Användning av Zalviso enligt vägledningen i produktresumén för att säkerställa korrekt användning och minimera riskerna.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG för 1, 10 och 20 patroner

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zalviso 15 mikrogram sublinguala resoribletter
sufentanil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje sublingual resoriblett innehåller 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange aluminiumlack (E110), innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 patron med 40 sublinguala resoribletter
10 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter
20 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får endast användas med Zalviso administreringsenhet.
Sätt genast in patronen i Zalviso administreringsenhet efter att den tagits ut ur dospåsen.
Resoribletten får inte krossas, tuggas eller sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1042/001 1 patron med 40 sublinguala resoribletter
EU/1/15/1042/002 10 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter
EU/1/15/1042/003 20 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG, DEL AV MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zalviso 15 mikrogram sublinguala resoribletter
sufentanil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje sublingual resoriblett innehåller 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange aluminiumlack (E110), innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

800 sublinguala resoribletter (20 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter). Del av multipelförpackning, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Får endast användas med Zalviso administreringsenhet.
Sätt genast in patronen i Zalviso administreringsenhet efter att den tagits ut ur dospåsen.
Resoribletten får inte krossas, tuggas eller sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERETIKETT (MED BLUE-BOX) ENDAST FÖR MULTIPELFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zalviso 15 mikrogram sublinguala resoribletter
sufentanil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje sublingual resoriblett innehåller 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange aluminiumlack (E110), innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipelförpackning: 1 600 sublinguala resoribletter [40 patroner (2 förpackningar med 20) med vardera 40 sublinguala resoribletter]

Multipelförpackning: 2 400 sublinguala resoribletter [60 patroner (3 förpackningar med 20) med vardera 40 sublinguala resoribletter]

Multipelförpackning: 4 000 sublinguala resoribletter [100 patroner (5 förpackningar med 20) med vardera 40 sublinguala resoribletter]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Sublingual användning.

Får endast användas med Zalviso administreringsenhet.

Sätt genast in patronen i Zalviso administreringsenhet efter att den tagits ut ur dospåsen.

Resoribletten får inte krossas, tuggas eller sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1042/004 2 x 20 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter
EU/1/15/1042/005 3 x 20 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter
EU/1/15/1042/005 5 x 20 patroner med vardera 40 sublinguala resoribletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

DOSPÅSE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zalviso 15 mikrogram sublinguala resoribletter
sufentanil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje sublingual resoriblett innehåller 15 mikrogram sufentanil (som citrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller para-orange aluminiumlack (E110), innehåller natrium. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 patron med 40 sublinguala resoribletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Sublingual användning.

Får endast användas med Zalviso administreringsenhet.

Sätt genast in patronen i Zalviso administreringsenhet efter att den tagits ut ur dospåsen.

Resoribletten får inte krossas, tuggas eller sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

EXP: se sidan 1

EXP: se andra sidan

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

Lot: se sidan 1

Lot: se andra sidan

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

PATRON

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zalviso 15 mikrogram sublinguala resoribletter
sufentanil
Sublingual användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

40 sublinguala resoribletter

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Zalviso 15 mikrogram sublinguala resoribletter sufentanil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zalviso är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zalviso
3. Hur du tar Zalviso
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zalviso ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zalviso är och vad det används för

Den aktiva substansen i Zalviso är sufentanil, som tillhör en grupp av starka smärtstillande läkemedel som kallas opioider.

Zalviso används för att behandla akut, måttlig till svår, smärta hos vuxna patienter efter en operation.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zalviso

Ta inte Zalviso:

- om du är allergisk mot sufentanil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har svåra andningsproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du tar Zalviso.

Tala om för läkare eller sjuksköterska före behandlingen om du:

- har en sjukdom som påverkar din andning (t.ex. astma, väsande andning eller andfåddhet). Eftersom Zalviso kan påverka din andning, kommer läkare eller sjuksköterska att kontrollera din andning under behandlingen;
- har en huvudskada eller hjärntumör;
- har problem med hjärta och cirkulation, särskilt låg hjärtfrekvens, oregelbundna hjärtslag, låg blodvolym eller lågt blodtryck;
- har måttliga till svåra leverproblem eller svåra njurproblem, eftersom dessa organ påverkar hur kroppen bryter ner och avlägsnar läkemedlet
- har haft problem med läkemedels- eller alkoholmissbruk;
- regelbundet använder ett receptbelagt opioidläkemedel (t.ex. kodein, fentanyl, hydromorfon, oxikodon);
- har onormalt långsamma tarmrörelser;
- har någon sjukdom i gallblåsan eller bukspottkörteln.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Zalviso innehåller en aktiv substans som hör till gruppen opioider. Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, t.ex. central sömnapné (ytlig andning eller andningsuppehåll under sömn) och sömnrelaterad hypoxemi (för låg syrgashalt i blodet).

Risken för att uppleva central sömnapné beror på dosen av opioider. Läkaren kan överväga att minska din totala opioiddos om du upplever central sömnapné.

Barn och ungdomar

Zalviso får inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Zalviso

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Speciellt ska du tala om för din läkare om du tar något av följande:

- Läkemedel som kan påverka hur kroppen bryter ner Zalviso, t.ex. ketokonazol, som används för behandling av svampinfektioner.
- Läkemedel mot ångest, lugnande medel eller andra opioidläkemedel, eftersom de kan öka risken för svåra andningsproblem.
- Läkemedel för behandling av depression kallade monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). De här läkemedlen får inte tas under de 2 veckorna före och under behandlingen med Zalviso.
- Läkemedel för behandling av depression kallade selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Det rekommenderas inte att använda de här läkemedlen samtidigt med Zalviso.
- Andra läkemedel som också tas sublinguallt (läkemedel som placeras under tungan och löses upp där) eller läkemedel som ska spädas ut eller ha effekt i munhålan (t.ex. nystatin – ett läkemedel i form av vätska eller sugtabletter som man håller i munnen för att behandla svampinfektioner), eftersom man inte har studerat deras eventuella påverkan på Zalviso.

Samtidig användning av Zalviso och lugnande läkemedel eller läkemedel mot sömnbesvär såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för dåsighet, svårigheter att andas (andningsdepression), koma och kan vara livshotande. På grund av detta ska samtidig användning endast övervägas när andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om läkaren dock förskriver Zalviso tillsammans med lugnande läkemedel ska den simultana behandlingens längd begränsas av läkaren.

Berätta för läkaren om du tar något lugnande läkemedel och följ noga läkarens rekommendation. Det kan vara till hjälp att meddela vänner och anhöriga att vara uppmärksamma på ovan nämnda tecken och symtom. Kontakta läkaren om du får sådana symtom.

Zalviso med alkohol

Du får inte dricka alkohol medan du behandlas med Zalviso. Det kan öka risken att drabbas av svåra andningsproblem.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte använda Zalviso under graviditet eller om du är en kvinna i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Sufentanil passerar över i bröstmjölken och kan orsaka biverkningar hos det ammade barnet. Amning rekommenderas inte när du tar Zalviso.

Körförmåga och användning av maskiner

Zalviso påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner eftersom det kan orsaka sömnhet, yrsel eller synstörningar. Du får inte köra bil eller använda maskiner om du får något av dessa symtom under eller efter behandlingen med Zalviso. Du får endast köra bil och använda maskiner om det har gått tillräckligt lång tid sedan din sista dos av Zalviso.

Zalviso innehåller para-orange aluminiumlack (E110)

Zalviso innehåller färgämnet para-orange aluminiumlack (E110), som kan ge allergiska reaktioner.

Zalviso innehåller natrium

Zalviso innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Zalviso

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

De sublinguala resoriblettarna tas med hjälp av Zalviso administreringsenhet. Det är ett system som matar ut en enskild dos när man aktiverar det.

Innan du börjar använda Zalviso kommer din läkare eller sjuksköterska att visa dig hur du använder Zalviso administreringsenhet. Sedan kan du ta en resoriblett vid behov för att få smärtlindring. Följ anvisningarna noga. Tala med läkare eller sjuksköterska om du inte förstår anvisningarna helt och hållet eller är osäker på hur du ska hantera administreringsenheten på rätt sätt.

När du har tagit en dos, kan du inte mata ut en ny dos förrän det har gått 20 minuter, och du kommer inte att kunna ta mer än 3 doser i timmen.

Enheten fungerar i 3 dygn (72 timmar), vilket även är den maximala tid som rekommenderas för din behandling.

Zalviso placeras under tungan med hjälp av administreringsenheten. Du kan själv styra din behandling och ska bara aktivera enheten när du behöver smärtlindring.

Resoriblettarna löses upp under tungan och får inte krossas, tuggas eller sväljas. Du får inte äta och dricka och ska tala så lite som möjligt under 10 minuter efter varje dos.

Zalviso får endast användas i sjukhusregi. Läkemedlet får endast ordinerars av läkare som har erfarenhet av behandling med starka smärtstillande medel som Zalviso och som känner till vilka effekter det kan ha på dig, särskilt på din andning (se "Varningar och försiktighet" ovan).

Använd inte enheten om någon komponent har synliga skador.

Efter behandlingen tar sjukvårdspersonalen hand om administreringsenheten och kastar alla oanvända resoribletter på korrekt sätt. Enheten är konstruerad så att du inte kan öppna den.

Om du har tagit för stor mängd av Zalviso

Administreringsenheten gör att du måste vänta 20 minuter mellan doserna, för att hindra att du tar för mycket Zalviso. Symtomen på överdosering är dock svåra andningsproblem som långsam och ytlig andning, medvetlöshet, extremt lågt blodtryck, kollaps och muskelstelhet. Om du börjar få sådana symtom, ska du omedelbart tala om det för läkare eller sjuksköterska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna är svåra andningsproblem som långsam och ytlig andning, vilket även kan leda till att man slutar andas eller inte kan andas.

Om du får någon av ovanstående biverkningar ska du genast sluta ta Zalviso och tala om det för läkare eller sjuksköterska.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare): illamående, kräkningar, feber.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): förvirring, yrsel, huvudvärk, dåsighet, ökad hjärtfrekvens, högt blodtryck, lågt blodtryck, förstoppning, matsmältningsbesvär, hudklåda, ofrivilliga muskeltkramp, muskelryckningar, svårigheter att kissa.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): allergiska reaktioner, avsaknad av intresse eller känslor, nervositet, sömnlighet, onormal känsla i huden, problem att samordna muskelrörelser, muskelsammandragningar, alltför kraftiga reflexer, synstörningar, sänkt hjärtfrekvens, muntorrhet, kraftig svettning, hudutslag, torr hud, frossa, matthet.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare): svåra allergiska reaktioner (anafylaktisk chock), kramper (krampanfall), koma, små pupiller, hudrodnad, abstinenssyndrom.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zalviso ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter EXP.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga sjukvårdspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sufentanil. Varje sublingual resoriblett innehåller 15 mikrogram sufentanil (som citrat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), kalciumvätefosfat, hypromellos, kroskarmellosnatrium, stearinsyra, magnesiumstearat, para-orange aluminiumlack (E110) (se avsnitt 2 "Vad du behöver veta innan du tar Zalviso").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zalviso sublinguala resoribletter är orangefärgade resoribletter med flata sidor och rundade kanter. De sublinguala resoribletterna är 3 mm i diameter.

De sublinguala resoribletterna levereras i patroner. Varje patron innehåller 40 sublinguala resoribletter. Varje patron är förpackad i en dospåse tillsammans med ett ämne som absorberar syre. Zalviso sublinguala resoribletter saluförs i förpackningsstorlekar med 1, 10 eller 20 patroner och i multipelförpackning med 40 patroner (2 förpackningar med 20), 60 patroner (3 förpackningar med 20) och 100 patroner (5 förpackningar med 20), motsvarande 40, 400, 800, 1 600, 2 400 respektive 4 000 sublinguala resoribletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

FGK Representative Service GmbH

Heimeranstrasse 35

80339 München

Tyskland

Tel.: +49 89 89 3119 22

tillverkare

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Tyskland

Tel.: +49-241-569-0

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning