

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramos comprimidos sublinguales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contiene 15 microgramos de sufentanilo (como citrato).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido sublingual contiene 0,074 mg de laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110).

Cada comprimido sublingual contiene 0,013 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual.

Zalviso comprimidos sublinguales, de 3 mm de diámetro, son de color naranja, de caras planas, con bordes redondos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zalviso está indicado para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio de moderado a intenso en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Zalviso se debe administrar únicamente en un entorno hospitalario. La prescripción de Zalviso solo deben realizarla los médicos con experiencia en el tratamiento con opioides, en particular, las reacciones adversas a los mismos, como la depresión respiratoria (ver sección 4.4).

Posología

Zalviso comprimidos sublinguales son para la autoadministración por parte del paciente en respuesta al dolor mediante el uso del dispositivo de administración de Zalviso. El dispositivo de Zalviso está diseñado para la administración de un solo comprimido sublingual de 15 microgramos de sufentanilo, utilizado por el paciente según lo necesite, con un mínimo de 20 minutos (intervalo de bloqueo) entre dosis, durante un periodo de hasta 72 horas, que es la duración del tratamiento máxima recomendada. Ver sección "Forma de administración".

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios en poblaciones especiales con el uso de comprimidos sublinguales de sufentanilo en pacientes de edad avanzada. En ensayos clínicos, aproximadamente el 30 % de los pacientes incluidos tenían entre 65 y 75 años de edad. La seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada fueron similares a las observadas en los pacientes adultos más jóvenes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática o renal

No se han realizado estudios en poblaciones especiales con el uso de comprimidos sublinguales de sufentanilo en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Solo se dispone de datos limitados sobre el uso de sufentanilo en tales pacientes. Zalviso se debe administrar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática grave o renal de moderada a grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zalviso en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para administración por vía sublingual.

Los comprimidos sublinguales de Zalviso se deben autoadministrar mediante el dispositivo de administración de Zalviso, que el paciente solo debe accionar en respuesta al dolor (ver sección 6.6).

El comprimido sublingual administrado se debe disolver debajo de la lengua y no se debe triturar, masticar ni tragar. Los pacientes no deben comer ni beber y limitar sus conversaciones durante 10 minutos después de cada dosis de Zalviso.

La máxima cantidad de sufentanilo sublingual que se puede administrar a través del dispositivo de administración de Zalviso durante una hora es de 45 microgramos (3 dosis).

En el caso de que el paciente repita el uso máximo, el cartucho tendrá una duración de 13 horas y 20 minutos. Se pueden utilizar cartuchos adicionales de Zalviso en caso necesario.

Para consultar las instrucciones sobre el ajuste y la manipulación del dispositivo de Zalviso antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria significativa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depresión respiratoria

Sufentanilo puede provocar depresión respiratoria, cuyo grado o intensidad están relacionados con la dosis. Los efectos respiratorios de sufentanilo se deben evaluar mediante la supervisión clínica, p. ej., frecuencia respiratoria, nivel de sedación y saturación de oxígeno. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con insuficiencia respiratoria o disminución de la reserva respiratoria. La depresión respiratoria provocada por sufentanilo se puede revertir con el uso de antagonistas de los opioides. Puede ser necesario repetir la administración de antagonistas debido a que la duración de la depresión respiratoria podría ser más prolongada que la duración del efecto del antagonista (ver sección 4.9).

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Presión intracraneal

Sufentanilo se debe utilizar con precaución en los pacientes que pueden ser particularmente susceptibles a los efectos cerebrales de la retención de CO₂, como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o deterioro de la conciencia. Sufentanilo puede enmascarar la evolución clínica de los pacientes con lesiones en la cabeza. Sufentanilo se debe utilizar con precaución en pacientes con tumores cerebrales.

Efectos cardiovasculares

Sufentanilo puede ocasionar bradicardia. Por lo tanto, se debe utilizar con precaución en los pacientes con bradiarritmias previas o preexistentes.

Sufentanilo puede ocasionar hipotensión, en particular, en pacientes hipovolémicos. Se deben tomar las medidas apropiadas para mantener estable la presión arterial.

Función hepática o renal alteradas

Sufentanilo se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina en la orina y las heces. La duración de la actividad se puede prolongar en los pacientes con insuficiencia hepática y renal graves. Solo se dispone de datos limitados sobre el uso de Zalviso en tales pacientes. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave o con insuficiencia renal grave en búsqueda de síntomas de sobredosis de sufentanilo (ver sección 4.9).

Potencial de abuso y tolerancia

Sufentanilo tiene potencial de abuso. Esto se debe considerar cuando, al prescribir o administrar sufentanilo, existan dudas acerca del aumento del riesgo de mal uso, abuso o uso recreativo.

Los pacientes bajo tratamiento crónico con opioides o adictos a los mismos podrían necesitar dosis analgésicas más altas de lo que el dispositivo de administración de Zalviso puede administrar.

Efectos gastrointestinales

Sufentanilo como agonista de los receptores μ -opioides puede reducir la motilidad intestinal. Por lo tanto, Zalviso se debe utilizar con precaución en los pacientes con riesgo de íleo.

Sufentanilo como agonista de los receptores μ -opioides puede ocasionar el espasmo del esfínter de Oddi. Por lo tanto, Zalviso se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda.

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de Zalviso y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se decide recetar Zalviso de forma concomitante con medicamentos sedantes, la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Otros

Antes del uso, el profesional sanitario se debe asegurar de que los pacientes reciban las instrucciones apropiadas acerca de la utilización del dispositivo de administración de Zalviso para autoadministrarse los comprimidos, según sea necesario, para el tratamiento de su dolor. Solo deben utilizar Zalviso los pacientes capaces de entender y seguir las instrucciones de utilización del dispositivo de administración. El profesional sanitario debe tener en consideración la capacidad (p. ej., visual o cognitiva) del paciente para el uso apropiado del dispositivo.

Excipientes

Zalviso comprimidos sublinguales contiene el colorante azoico laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Zalviso comprimidos sublinguales contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con la enzima citocromo P450-3A4

Sufentanilo se metaboliza principalmente mediante la enzima citocromo P450-3A4. Ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, puede aumentar significativamente la exposición a sufentanilo sublingual (aumento de los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) del 19 %, aumento de la exposición total al principio activo (AUC) del 77 %) y prolongar en un 41 % el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima. No se pueden excluir efectos similares con otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir). Cualquier cambio en la eficacia/tolerabilidad asociado con el aumento en la exposición se compensaría en la práctica mediante una modificación en la frecuencia de dosificación (ver sección 4.2).

Depresores del sistema nervioso central (SNC)

El uso concomitante de depresores del SNC, que incluye barbitúricos, neurolépticos u otros opioides, gases de halógenos u otros depresores no selectivos del SNC (p. ej., alcohol), puede favorecer la depresión respiratoria.

Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de Zalviso con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Agentes serotoninérgicos

La administración concomitante de sufentanilo con un agente serotoninérgico, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal. No deben tomarse inhibidores de la monoaminoxidasa en las 2 semanas previas, o de forma concomitante con la administración de Zalviso.

Otros

No se han evaluado las interacciones con otros medicamentos administrados por vía sublingual ni con otros medicamentos destinados a diluir/establecer un efecto en la cavidad oral, por lo que se debe evitar su administración concomitante.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de sufentanilo durante el embarazo en humanos para evaluar sus efectos perjudiciales potenciales. Hasta la fecha no existen indicios de que el uso de sufentanilo durante el embarazo aumente el riesgo de anomalías congénitas.

Sufentanilo atraviesa la placenta.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Zalviso durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Sufentanilo se excreta en la leche materna cuando se administra por vía intravenosa; por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre Zalviso a mujeres en período de lactancia. No se recomienda la lactancia cuando se administra sufentanilo, debido al riesgo de efectos opioides o toxicidad en los recién nacidos o lactantes (ver sección 4.9).

Fertilidad

No hay datos relativos a los efectos de sufentanilo en la fertilidad en mujeres o en hombres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sufentanilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Zalviso o después del tratamiento con Zalviso. Los pacientes solo deben conducir o utilizar máquinas si ha transcurrido un tiempo suficiente después de la última administración de Zalviso.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más grave de sufentanilo es la depresión respiratoria, que puede ocasionar apnea y parada respiratoria (ver sección 4.4).

De acuerdo con los datos combinados relativos a la seguridad de estos estudios clínicos, las náuseas y los vómitos fueron las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas, ya sea de estudios clínicos o de experiencias de pos-comercialización con otros medicamentos que contienen sufentanilo, se resumen en la siguiente tabla. Las frecuencias se definen como:

| | |
|----------------|-------------------------|
| Muy frecuentes | $\geq 1/10$ |
| Frecuentes | $\geq 1/100$ y $< 1/10$ |

Poco frecuentes
 Raras
 Muy raras
 Frecuencia no conocida

$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
 $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
 $< 1/10.000$
 no puede estimarse a partir de los datos disponibles

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida |
|---|--------------------|--|---|------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad* | Choque anafiláctico |
| Trastornos psiquiátricos | | Estado confusional | Apatía* Nerviosismo* | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Mareo Cefalea Sedación | Somnolencia Parestesia Ataxia* Distonía* Hiperreflexia* | Convulsiones Coma |
| Trastornos oculares | | | Trastornos de la visión | Miosis |
| Trastornos cardíacos | | Aumento de la frecuencia cardíaca | Disminución de la frecuencia cardíaca* | |
| Trastornos vasculares | | Aumento de la presión arterial Disminución de la presión arterial | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Depresión respiratoria | Apnea | Parada respiratoria |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas Vómitos | Estreñimiento Dispepsia | Boca seca | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Prurito | Hiperhidrosis Erupción Piel seca* | Eritema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Espasmos musculares involuntarios Fasciculaciones musculares* | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Retención de orina | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia | | Escalofríos Astenia | Síndrome de abstinencia a fármacos |

* ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Tras el uso prolongado de otras sustancias con actividad sobre los receptores μ -opioides, se observaron síntomas de abstinencia después de la interrupción repentina del tratamiento.

Algunas reacciones adversas no se observaron en los ensayos clínicos con Zalviso. Sus frecuencias se establecieron basándose en los datos de la administración intravenosa de sufentanilo (frecuentes: fasciculaciones musculares; poco frecuentes: hipersensibilidad, apatía, nerviosismo, ataxia, distonía, hiperreflexia, disminución de la frecuencia cardíaca y piel seca).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

La sobredosis de sufentanilo se manifiesta por una exacerbación de sus efectos farmacológicos. Dependiendo de la sensibilidad individual, el cuadro clínico está determinado por el grado de depresión respiratoria. Esto podría variar de hipoventilación a parada respiratoria. Otros síntomas que se pueden producir son pérdida de conciencia, coma, shock cardiovascular y rigidez muscular.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis se debe centrar en el tratamiento de los síntomas del agonista de los receptores μ -opioides, incluida la administración de oxígeno. Se debe atender de forma prioritaria la obstrucción de las vías respiratorias y la necesidad de ventilación asistida o controlada. Se debe administrar un antagonista de los opiáceos (p. ej., naloxona) en el caso de depresión respiratoria. Esto no descarta que se deban tomar medidas más directas. Se debe tener en cuenta la menor duración de la actividad del antagonista de los opiáceos en comparación con sufentanilo. En tal caso, el antagonista de los opiáceos se puede administrar de forma repetida o mediante perfusión.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos, anestésicos opioides, código ATC: N01AH03

Mecanismo de acción

Sufentanilo es un opioide sintético y potente que se une de forma altamente selectiva a los receptores μ -opioides. Sufentanilo actúa como un agonista puro de los receptores μ -opioides. Sufentanilo no induce la liberación de histamina. Todos los efectos de sufentanilo se pueden bloquear inmediata y completamente mediante la administración de un antagonista específico, como la naloxona.

Efectos farmacodinámicos primarios

Analgesia:

Se piensa que la analgesia inducida por sufentanilo se logra mediante la activación de los receptores μ -opioides, principalmente dentro del SNC, para alterar los procesos que afectan tanto la recepción del dolor como la respuesta al mismo. En seres humanos, la potencia es de entre 7 y 10 veces más alta que con fentanilo y entre 500 y 1.000 veces más alta que con morfina (por vía oral). La alta lipofilidad de sufentanilo permite su administración por vía sublingual y que se logre un inicio rápido del efecto analgésico.

Efectos farmacodinámicos secundarios

Depresión respiratoria

Sufentanilo puede ocasionar depresión respiratoria (ver sección 4.4) y, por lo tanto, suprimir el reflejo tusígeno.

Otros efectos del SNC:

Se sabe que las dosis altas de sufentanilo administradas por vía intravenosa ocasionan rigidez muscular, probablemente como resultado de un efecto sobre la sustancia negra y el núcleo estriado. La actividad hipnótica puede demostrarse mediante las alteraciones del EEG.

Efectos gastrointestinales

Las concentraciones plasmáticas analgésicas de sufentanilo pueden provocar náuseas y vómitos mediante la irritación de la zona de activación de los quimiorreceptores. Los efectos gastrointestinales de sufentanilo comprenden la disminución de la motilidad propulsora, la disminución de la secreción y el aumento del tono muscular (hasta espasmos) de los esfínteres del tubo digestivo (ver sección 4.4).

Efectos cardiovasculares

Las dosis bajas de sufentanilo intravenoso asociadas con actividad de tipo vagal (colinérgica) ocasionan bradicardia leve con una ligera reducción de la resistencia vascular sistémica sin disminuir significativamente la presión arterial (ver sección 4.4). La estabilidad cardiovascular también es el resultado de efectos mínimos sobre la precarga cardíaca, el flujo cardíaco y el consumo de oxígeno del miocardio. No se observaron efectos directos de sufentanilo sobre la función del miocardio.

Eficacia clínica y seguridad

Analgesia:

La eficacia de Zalviso para la analgesia controlada por el paciente se demostró en 3 ensayos clínicos fase III en dolor agudo nociceptivo y visceral postquirúrgico (dolor postquirúrgico después de una cirugía mayor abdominal u ortopédica): Se realizaron dos ensayos doble ciego y comparativo con placebo (Zalviso N = 430 pacientes; placebo N = 161 pacientes) y 1 ensayo abierto comparativo con tratamiento activo (Zalviso N = 177 pacientes; morfina N = 180 pacientes).

Se trató a los pacientes con la posología de Zalviso de 15 microgramos de sufentanilo sublingual, según fuera necesario, con un intervalo de bloqueo entre dosis de 20 minutos, como mínimo, durante un periodo de 72 horas.

Se demostró la superioridad sobre el placebo en ensayos fase III comparativos con placebo en el criterio principal de valoración, la suma de las diferencias de la intensidad del dolor desde el inicio y a lo largo de 48 horas (SPID48; $P \leq 0,001$), y los criterios de valoración secundarios, suma ponderada en el tiempo SPID ($P \leq 0,004$), el alivio total del dolor (TOTPAR; $P \leq 0,004$) y la valoración global de los pacientes ($P \leq 0,007$) a lo largo de 24, 48 y 72 horas. Tras 48 horas, más de la mitad de los sujetos del grupo con Zalviso presentaron una reducción importante del dolor (tasa de pacientes con respuesta: 30 %) en estos ensayos (dolor visceral: 60 %, dolor nociceptivo: 54,9 %).

Una proporción significativamente mayor de pacientes (78,5 %) calificó el método de control del dolor como “bueno” o “excelente” con Zalviso que con el método de morfina intravenosa en analgesia controlada por el paciente (65,5 %) (variable primaria a las 48 horas; $P = 0,007$). En los tres ensayos fase III, los pacientes notificaron sentir un alivio del dolor clínicamente significativo durante la primera hora del tratamiento con Zalviso (diferencia en la intensidad del dolor con respecto a los valores iniciales y respuesta total al dolor > 1 en la escala NRS). Asimismo, los profesionales sanitarios consideran más fácil el uso de Zalviso ($P = 0,017$).

Tal como demostró el ensayo controlado con tratamiento activo, la media de tiempo entre las dosis de Zalviso fue aproximadamente el doble al compararlo con el de la morfina intravenosa en analgesia controlada por el paciente (aproximadamente 80 minutos en comparación con aproximadamente 45 minutos) durante las primeras 48 horas.

En los tres ensayos controlados, los pacientes tratados con Zalviso entre 48 y 72 horas utilizaron un amplio rango de las 216 dosis disponibles, siendo la media 49 dosis/paciente (rango de 8 a 153 dosis) y la mayoría de los pacientes (69,7 %) utilizaron entre 24 y 72 dosis.

Depresión respiratoria

En los ensayos clínicos, las dosis analgésicas de Zalviso ocasionaron efectos depresores respiratorios en algunos pacientes. En el ensayo fase III comparativo con tratamiento activo, la magnitud de la disminución en la saturación de oxígeno fue similar entre el grupo tratado con Zalviso y el tratado con morfina intravenosa controlada por el paciente. No obstante, hubo un menor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes que presentaron episodios de desaturación de oxígeno tras la administración de Zalviso comprimidos sublinguales (19,8 %) con el dispositivo de administración que en el grupo de PCA IV de morfina (30,0 %). Los ensayos clínicos han demostrado que sufentanilo administrado por vía intravenosa ocasiona menos depresión respiratoria en comparación con las dosis equianalgésicas de fentanilo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La farmacocinética de sufentanilo tras la administración sublingual se puede describir como un modelo tricompartmental con absorción de primer orden. Esta vía de administración produce una mayor biodisponibilidad absoluta al evitar el metabolismo intestinal y el efecto del primer paso del metabolismo hepático de la enzima 3A4.

La biodisponibilidad absoluta media tras una administración sublingual única de Zalviso con respecto a una perfusión intravenosa de 15 microgramos de sufentanilo durante un minuto fue del 59 %. Esto se compara con una biodisponibilidad sustancialmente menor del 9 % tras la ingesta oral (deglución). En los ensayos clínicos, la biodisponibilidad disminuyó al 37,6 % durante administraciones repetidas. El estudio de administración bucal mostró un aumento de la biodisponibilidad del 78 % cuando los comprimidos se colocaron en la parte frontal de la dentadura inferior.

Las concentraciones máximas de sufentanilo se alcanzan aproximadamente 50 minutos después de una dosis única; esto se reduce aproximadamente a 20 minutos tras repetir la dosis. Cuando Zalviso se administró cada 20 minutos, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzaron después de 13 dosis.

Distribución

El volumen de distribución central tras la aplicación intravenosa de sufentanilo es de aproximadamente 14 litros y el volumen de distribución en el estado estacionario es de aproximadamente 350 litros.

Biotransformación

La biotransformación se produce principalmente en el hígado y en el intestino delgado. En los seres humanos, el sufentanilo se metaboliza principalmente en el sistema enzimático del citocromo P450-3A4 (ver sección 4.5). Sufentanilo se metaboliza rápidamente en varios metabolitos inactivos, y las principales vías de eliminación son la N-desalquilación y la O-desalquilación oxidativas.

Eliminación

El aclaramiento plasmático total tras la administración intravenosa única es de aproximadamente 917 l/min.

Aproximadamente, el 80 % de la dosis de sufentanilo administrada por vía intravenosa se excreta en el plazo de 24 horas. Solo el 2 % de la dosis se excreta en la forma sin modificar. El aclaramiento no se ve afectado por la raza, el sexo, los parámetros renales, los parámetros hepáticos ni por los sustratos de la CYP3A4 administrados de forma concomitante.

Los niveles plasmáticos de importancia clínica están determinados principalmente por el tiempo requerido para que la concentración plasmática de sufentanilo disminuya desde la C_{max} hasta el 50 % de la C_{max} tras la interrupción de la dosis (semivida sensible al contexto o $CST_{1/2}$) más que por la semivida de eliminación. Tras una dosis única, la mediana de $CST_{1/2}$ fue de 2,2 horas, y aumentó hasta una mediana de 2,5 h tras la administración de múltiples dosis. Por lo tanto, la vía de administración sublingual prolonga la duración de la acción asociada con la administración intravenosa de sufentanilo ($CST_{1/2}$ de 0,14 horas). Se observaron valores similares de $CST_{1/2}$ después de la administración tanto de dosis únicas como de dosis repetidas, lo que demuestra que existe una duración predecible y constante de la acción tras la administración de dosis múltiples del comprimido sublingual.

Tras una administración única de un comprimido sublingual de 15 microgramos de sufentanilo, se han observado semividas medias de eliminación comprendidas entre 6 y 10 horas. Después de múltiples administraciones, se determinó una semivida media de eliminación más larga de hasta 18 horas, debido a que se habían alcanzado concentraciones plasmáticas más altas de sufentanilo después de dosis repetidas y a la posibilidad de cuantificar estas concentraciones durante un periodo de tiempo más largo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Un análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones plasmáticas de sufentanilo tras el uso de Zalviso en pacientes y voluntarios sanos (N = 700), que incluyó a 75 pacientes con insuficiencia renal moderada y a 7 pacientes con insuficiencia renal grave, no identificó la función renal como una covariable significativa para el aclaramiento. No obstante, debido al número limitado de pacientes estudiados con insuficiencia renal grave, Zalviso se debe usar con precaución en tales pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

De acuerdo al análisis farmacocinético poblacional para Zalviso en pacientes y voluntarios sanos (N = 700), que incluyó a 13 pacientes con insuficiencia hepática moderada y a 6 pacientes con insuficiencia hepática grave, la función hepática no se identificó como una covariable significativa para el aclaramiento. Debido al número limitado de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, puede que no se haya detectado un efecto potencial de la disfunción hepática como covariable en la depuración. Por lo tanto, Zalviso se debe usar con precaución en tales pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No existen datos farmacocinéticos de Zalviso en pacientes pediátricos.

Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en niños tras la administración intravenosa de sufentanilo.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios de poblaciones especiales con el uso de Zalviso en pacientes de edad avanzada. Los datos farmacocinéticos de la administración intravenosa de sufentanilo no revelaron diferencias relacionadas con la edad. En ensayos fase III comparativos con placebo, aproximadamente el 20 % de los pacientes incluidos eran de edad avanzada (≥ 75 de años de edad) y aproximadamente el 30 % de los pacientes incluidos tenían entre 65 y 75 años de edad. El análisis farmacocinético de poblaciones mostró un efecto de edad con una disminución del 27 % en el aclaramiento de la población de edad avanzada (mayores de 65 años de edad). Puesto que esta disminución relacionada con la edad es menor que la variabilidad del 30-40 % en los parámetros de la exposición de sufentanilo observada entre los sujetos, este efecto no se considera de importancia clínica, particularmente porque Zalviso solo se utiliza según sea necesario.

Farmacocinética de poblaciones

Cuando los pacientes realizaban el ajuste de dosis por sí mismos para el efecto analgésico con Zalviso, el promedio de las concentraciones plasmáticas de sufentanilo fue de entre 60 y 100 pg/ml después de dos días de uso, sin efecto alguno basado en la edad o en el índice de masa corporal (IMC) o en la insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

Pacientes con IMC > 30 kg/m²

El análisis farmacocinético de poblaciones con un IMC como covariable mostró que los pacientes con un IMC > 30 kg/m² recibían una dosis con mayor frecuencia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Se ha demostrado que sufentanilo induce efectos similares a los de los opioides en diversos animales de laboratorio (perros, ratas, cobayas, hámsteres) en dosis superiores a las utilizadas para inducir analgesia y en dos estudios de dosis repetidas con comprimidos sublinguales de sufentanilo administrados en la boca de hámsteres sirios dorados.

Toxicidad para la reproducción

Sufentanilo no resultó tener efectos teratogénicos en ratas ni en conejos. Sufentanilo provocó embriomortalidad en ratas y conejos que recibieron tratamiento con 2,5 veces la dosis humana máxima mediante administración intravenosa durante un periodo de 10 a 30 días durante el embarazo. El efecto embriomortal se consideró secundario a la toxicidad para la madre.

No se observaron efectos negativos en otro estudio realizado con ratas a las que se trató con 20 veces la dosis humana máxima en el periodo de organogénesis. Los efectos preclínicos solo se observaron después de la administración de niveles significativamente superiores a la dosis humana máxima y, por lo tanto, tienen poca relevancia para el uso clínico.

Mutagénesis

La prueba de Ames no reveló actividad mutagénica de sufentanilo. En la prueba de los micronúcleos en ratas hembra, las dosis intravenosas únicas de sufentanilo de hasta 80 µg/kg (aproximadamente 2,5 veces la dosis intravenosa humana máxima) no produjo ninguna mutación cromosómica estructural.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sufentanilo.

Tolerancia local

Se realizaron dos estudios de tolerancia local en la bolsa de la mejilla del hámster con los comprimidos sublinguales de sufentanilo. A partir de estos estudios se concluyó que Zalviso comprimidos sublinguales carecía de potencial para la irritación local o tenía un potencial mínimo para la misma.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

Hidrogenofosfato de calcio

Hipromelosa

Croscarmelosa sódica

Ácido esteárico

Estearato de magnesio

Laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Zalviso se suministra en un cartucho de policarbonato; cada uno contiene 40 comprimidos sublinguales y está envasado en un sobre con película de poliéster/LDPE/papel de aluminio/LDPE con un absorbedor de oxígeno. Zalviso también está disponible en tamaños de envase de 1, 10 y 20 cartuchos y en envases múltiples que contienen 40 (2 envases de 20), 60 (3 envases de 20) y 100 (5 envases de 20) cartuchos, equivalentes a 40, 400, 800, 1.600, 2.400 y 4.000 comprimidos sublinguales, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El cartucho solo se debe utilizar con el dispositivo de administración de Zalviso, que consiste en un controlador y un dispensador para asegurar el uso adecuado de este sistema.

Tras retirarlo del sobre, el cartucho se debe colocar inmediatamente en el dispositivo de administración de Zalviso.

El dispositivo se debe utilizar como se recomienda en la información proporcionada por el fabricante del mismo.

El profesional sanitario debe seguir cuidadosamente las instrucciones para montar el dispositivo de administración de Zalviso.

El dispositivo de administración de Zalviso no se debe utilizar si alguno de los componentes está visiblemente dañado.

El dispositivo de administración de Zalviso completamente cargado funcionará sin necesidad de recarga hasta un máximo de 72 horas.

Después de la interrupción del tratamiento, el profesional sanitario debe retirar el cartucho del dispositivo y encargarse de eliminar cualquier cartucho no utilizado y/o que no esté completamente vacío, de acuerdo con la normativa local y los requisitos para sustancias controladas. Cualquier otro material desechable se debe eliminar de acuerdo con las políticas institucionales y la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich
Alemania
Tel.: +49 89 89 3119 22

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 Septiembre 2015

Fecha de la última renovación: 24 Septiembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
D-52078 Aquisgrán
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de Zalviso en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la Autoridad Competente Nacional el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El TAC debe garantizar que, tras las conversaciones y el acuerdo con las Autoridades Competentes Nacionales de cada Estado Miembro en el que se lance Zalviso, se informe a todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir Zalviso a través de una carta informativa sobre el acceso a los siguientes elementos, o que se les proporcionen los mismos:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) y prospecto
- Materiales informativos sobre seguridad para los profesionales sanitarios

El material informativo sobre seguridad debe contener los siguientes mensajes clave:

- Informar sobre la indicación y cómo seleccionar a los pacientes de forma adecuada.
- Usar Zalviso de acuerdo con las directrices del RCP para garantizar el uso apropiado y minimizar los riesgos.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR para 1, 10 y 20 cartuchos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramos comprimidos sublinguales
sufentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 15 microgramos de sufentanilo (como citrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110), contiene sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 cartucho con 40 comprimidos sublinguales
10 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno
20 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
Para usar solamente con el dispositivo de administración de Zalviso.
Colocar inmediatamente en el dispositivo de administración de Zalviso tras retirarlo del sobre.
No triturar, masticar ni tragar el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1042/001 1 cartucho con 40 comprimidos sublinguales
EU/1/15/1042/002 10 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno
EU/1/15/1042/003 20 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**COMPONENTE INTERMEDIO DE LA CAJA DE CARTÓN DE UN ENVASE MÚLTIPLE
(SIN BLUE BOX)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramos comprimidos sublinguales
sufentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 15 microgramos de sufentanilo (como citrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110), contiene sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

800 comprimidos sublinguales (20 cartuchos de 40 comprimidos sublinguales cada uno). Subunidad de un envase múltiple. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía sublingual.
Para usar solamente con el dispositivo de administración de Zalviso.
Colocar inmediatamente en el dispositivo de administración de Zalviso tras retirarlo del sobre.
No triturar, masticar ni tragar el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 MünchenAlemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1042/001 1 cartucho con 40 comprimidos sublinguales
EU/1/15/1042/002 10 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno
EU/1/15/1042/003 20 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA EXTERIOR (CON BLUE BOX) SOLO ENVASES MÚLTIPLES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramos comprimidos sublinguales
sufentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 15 microgramos de sufentanilo (como citrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110), contiene sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 1600 comprimidos sublinguales (40 cartuchos (2 envases de 20) con 40 comprimidos sublinguales cada uno).

Envase múltiple: 2400 comprimidos sublinguales (60 cartuchos (3 envases de 20) con 40 comprimidos sublinguales cada uno).

Envase múltiple: 4000 comprimidos sublinguales (100 cartuchos (5 envases de 20) con 40 comprimidos sublinguales cada uno).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía sublingual.

Para usar solamente con el dispositivo de administración de Zalviso.

Colocar inmediatamente en el dispositivo de administración de Zalviso tras retirarlo del sobre.

No triturar, masticar ni tragar el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 MünchenAlemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1042/004 2 x 20 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno
EU/1/15/1042/005 3 x 20 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno
EU/1/15/1042/006 5 x 20 cartuchos con 40 comprimidos sublinguales cada uno

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zalviso 15 microgramos comprimidos sublinguales
sufentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido sublingual contiene 15 microgramos de sufentanilo (como citrato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110), contiene sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 cartucho de 40 comprimidos sublinguales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía sublingual.

Para usar solamente con el dispositivo de administración de Zalviso.

Colocar inmediatamente en el dispositivo de administración de Zalviso tras retirarlo del sobre.

No triturar, masticar ni tragar el comprimido.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

Para EXP, ver página 1.

Para EXP, ver reverso.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 München
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

Para Lot, ver página 1.

Para Lot, ver reverso.

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

CARTUCHO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zalviso 15 microgramos comprimidos sublinguales
sufentanilo
Vía sublingual

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

40 comprimidos sublinguales

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Zalviso 15 microgramos comprimidos sublinguales sufentanilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zalviso y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zalviso
3. Cómo tomar Zalviso
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zalviso
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zalviso y para qué se utiliza

El principio activo de Zalviso es sufentanilo, que pertenece a un grupo de medicamentos potentes para el alivio del dolor denominados opioides.

Zalviso se utiliza en adultos para tratar el dolor agudo moderado a intenso en adultos después de una operación.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zalviso

No tome Zalviso:

- si es alérgico al sufentanilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene problemas respiratorios graves.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a tomar Zalviso.

Consulte a su médico o enfermero si:

- presenta algún trastorno que afecte a su respiración (como asma, sonido silbante que se produce al respirar (sibilancias) o dificultad para respirar). Como Zalviso puede tener efectos sobre su respiración, durante el tratamiento, su médico o enfermero comprobarán cómo Zalviso afecta a su respiración.
- tiene una lesión de cabeza o tumor cerebral
- tiene problemas de corazón y de circulación, especialmente, frecuencia cardíaca lenta, latidos cardíacos irregulares, volumen sanguíneo bajo o presión arterial baja
- tiene problemas en el hígado de moderados a graves o graves en el riñón, ya que estos órganos tienen un efecto en la forma en la que su organismo degrada y elimina el medicamento;
- tiene antecedentes de abuso de medicamentos o de alcohol
- está utilizando regularmente un medicamento opioide recetado (p. ej., codeína, fentanilo, hidromorfona, oxicodona)
- tiene movimientos intestinales anormalmente lentos
- tiene una enfermedad en la vesícula biliar o en el páncreas

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Zalviso contiene un principio activo que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño; por ejemplo, apnea central del sueño (respiración superficial o pausa en la respiración durante el sueño) e hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en sangre).

El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis de opioides. Su médico puede considerar disminuir la dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

Niños y adolescentes

Zalviso no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Toma de Zalviso con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En particular, consulte a su médico si está tomando algo de lo siguiente:

- Cualquier medicamento que pudiera tener un efecto en la forma en que su organismo degrada a Zalviso, p. ej., ketoconazol, utilizado para el tratamiento de las infecciones por hongos.
- Cualquier medicamento para tratar la ansiedad, tranquilizantes u otros medicamentos opioides, ya que estos podrían aumentar el riesgo de problemas respiratorios graves.
- Medicamentos para el tratamiento de la depresión, conocidos como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Estos medicamentos no deben tomarse en las 2 semanas previas, o de forma concomitante con la administración de Zalviso.
-
- Medicamentos para el tratamiento de la depresión conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). No se recomienda utilizar estos medicamentos de forma concomitante con Zalviso.
- Otros medicamentos que también se tomen por vía sublingual (medicamentos que se colocan debajo de la lengua, donde se disuelven) o medicamentos que se diluyan o tengan efecto en su boca (como la nistatina, un líquido o pastillas que se mantienen en la boca para tratar las infecciones por hongos), ya que no se ha estudiado el efecto sobre Zalviso.

El uso concomitante de Zalviso y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de somnolencia, dificultades respiratorias (depresión respiratoria), coma y puede ser potencialmente mortal. Debido a esto, solo se debe considerar el uso concomitante cuando no son posibles otras opciones de tratamiento.

Sin embargo, si su médico le receta Zalviso con medicamentos sedantes, deberá limitar le la duración del tratamiento concomitante.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos sedantes que esté tomando y siga de forma rigurosa la recomendación de dosis de su médico. Podría ser útil informar a sus amigos y familiares sobre los signos y síntomas indicados anteriormente. Póngase en contacto con su médico si experimenta alguno de estos síntomas.

Toma de Zalviso con alcohol

No beba alcohol mientras toma Zalviso. Esto puede aumentar el riesgo de presentar problemas respiratorios graves.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No utilice Zalviso durante el embarazo y tampoco lo utilice si usted es una mujer en edad fértil que no esté utilizando métodos anticonceptivos.

Sufentanilo pasa a la leche materna y puede ocasionar efectos adversos en el niño lactante. No se recomienda la lactancia cuando tome Zalviso.

Conducción y uso de máquinas

Zalviso afecta a su capacidad para conducir o utilizar máquinas, ya que puede provocar sueño, mareo, tiene visión borrosa o ve doble. No conduzca ni utilice máquinas si experimenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Zalviso o después del mismo. Solo debe conducir o utilizar máquinas si ha transcurrido un tiempo suficiente después de la última administración de Zalviso.

Zalviso contiene laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110)

Zalviso contiene colorante laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110), que puede producir reacciones alérgicas.

Zalviso contiene sodio

Zalviso contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Zalviso

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

Los comprimidos sublinguales se toman con el dispositivo de administración de Zalviso, que es un sistema que administra una dosis única cuando se activa.

Antes de comenzar a tomar Zalviso, su médico o enfermero le mostrará cómo utilizar el dispositivo de administración Zalviso. Podrá tomar un comprimido según lo necesite para aliviar su dolor. Siga detenidamente las instrucciones. Consulte a su médico o enfermero si no entendió completamente las instrucciones o si tiene dudas acerca del uso correcto del dispositivo de administración.

Después de recibir una dosis, no podrá disponer de otra dosis durante un periodo de 20 minutos y no podrá tomar más de 3 dosis en el plazo de una hora.

El dispositivo funcionará durante 3 días (72 horas), que es también la duración máxima recomendada del tratamiento.

Zalviso se coloca debajo de la lengua mediante el dispositivo de administración de Zalviso. Puede controlar su tratamiento y solo debe activar el dispositivo cuando necesite aliviar su dolor.

Los comprimidos se disuelven debajo de la lengua y no debe triturarlos, masticarlos ni tragárselos. No coma ni beba y hable lo menos posible durante 10 minutos después de cada dosis.

Zalviso se debe administrar únicamente en un entorno hospitalario. Solo pueden recetarlos los médicos con experiencia en el uso de analgésicos potentes como Zalviso y que conozcan los efectos que podrían tener en usted, particularmente en su respiración (ver "Advertencias y precauciones").

No utilice el dispositivo si algún componente está visiblemente dañado.

Después de su tratamiento, el personal sanitario recogerá el dispositivo de administración Zalviso y eliminará cualquier comprimido no utilizado, según corresponda. El dispositivo está diseñado de forma que no pueda abrirlo.

Si toma más Zalviso del que debe

El dispositivo de administración le hará esperar 20 minutos entre las dosis para evitar que tome más Zalviso de que debe. Sin embargo, los síntomas de sobredosis incluyen problemas respiratorios graves, como respiración lenta y superficial, pérdida de consciencia, presión arterial extremadamente baja, colapso y rigidez muscular. Si estos empiezan a desarrollarse, informe de inmediato a su médico o enfermero.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son problemas respiratorios graves como respiración lenta y superficial, que pueden ocasionar el cese de la respiración y la incapacidad de respirar. Si presenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente, interrumpa la toma de Zalviso y comuníquelo de inmediato a su médico o enfermero.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): náuseas, vómitos y fiebre.

Medicamento con autorización anulada

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

confusión, mareo, dolor de cabeza, somnolencia, aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial alta, presión arterial baja, estreñimiento, indigestión, picor de la piel, calambres musculares involuntarios, fasciculaciones musculares y dificultad para orinar.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): reacciones alérgicas, falta de interés o emoción, nerviosismo, somnolencia, sensación anormal de la piel, problemas para la coordinación de movimientos musculares, contracciones musculares, exageración de los reflejos, trastorno de la visión, disminución de la frecuencia cardíaca, boca seca, sudoración excesiva, erupción, piel seca, escalofríos y debilidad.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

reacciones alérgicas graves (shock anafiláctico), convulsiones (ataques), coma, tamaño pequeño de las pupilas y síndrome de abstinencia a fármacos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zalviso

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el sobre después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al profesional sanitario como deshacerse de los medicamentos que no va a usar más. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zalviso

- El principio activo es sufentanilo. Cada comprimido sublingual contiene 15 microgramos de sufentanilo (como citrato).
- Los demás excipientes son manitol (E421), hidrogenofosfato de calcio, hipromelosa, croscarmelosa sódica, ácido esteárico, estearato de magnesio, laca de amarillo anaranjado FCF (E110) (ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zalviso”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Zalviso comprimidos sublinguales son de color naranja, de caras planas, con bordes redondos. Los comprimidos sublinguales miden 3 mm de diámetro.

Los comprimidos sublinguales se suministran en cartuchos y cada cartucho contiene 40 comprimidos sublinguales. Cada cartucho está envasado en un sobre que incluye un absorbedor de oxígeno.

Zalviso comprimidos sublinguales también está disponible en tamaños de envases de 1, 10 y 20 cartuchos, y en envases múltiples que contienen 40 (2 envases de 20), 60 (3 envases de 20) y 100 (5 envases de 20) cartuchos, equivalentes a 40, 400, 800, 1.600, 2.400 y 4.000 comprimidos sublinguales, respectivamente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstr. 35
80339 München
Alemania
Tel.: +49 - 89-893 119 22
Fax: +49 - 89-893 119 20
Email: edgar.fenzl@fgk-rs.com

Responsable de la fabricación

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
D-52078 Aquisgrán
ALEMANIA
Tel.: +49-241-569-0

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento con autorización anulada