

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zalviso 15 microgrammi compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa sublinguale contiene 15 microgrammi di sufentanil (come citrato).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa sublinguale contiene 0,074 mg di giallo tramonto FCF pigmento di alluminio (E110).

Ogni compressa sublinguale contiene 0,013 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Zalviso compresse sublinguali sono compresse del diametro di 3 mm di colore arancio, con superficie piatta e bordi arrotondati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zalviso è indicato per la gestione del dolore post-operatorio acuto da moderato a severo in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zalviso deve essere somministrato solo in ambiente ospedaliero. Zalviso deve essere prescritto solo da medici esperti nella gestione della terapia con oppioidi, in particolare delle reazioni avverse agli oppioidi, quali la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Zalviso compresse sublinguali devono essere autosomministrate dal paziente in risposta al dolore, usando il dispositivo per la somministrazione di Zalviso. Il dispositivo per la somministrazione di Zalviso è progettato per erogare una singola compressa sublinguale di sufentanil 15 microgrammi, al bisogno e sotto il controllo del paziente, con un intervallo minimo di 20 minuti tra le dosi (intervallo di blocco) per un periodo fino a 72 ore, che rappresenta la durata massima raccomandata per il trattamento. Vedere il paragrafo "Modo di somministrazione".

Anziani

Non sono stati condotti studi su popolazioni speciali usando sufentanil compresse sublinguali in pazienti anziani. Negli studi clinici, circa il 30% dei pazienti reclutati aveva un'età compresa fra i 65 e i 75 anni di età. La sicurezza e l'efficacia nei pazienti anziani è risultata simile a quella osservata nei giovani adulti (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale o epatica

Non sono stati condotti studi su popolazioni speciali usando sufentanil compresse sublinguali in pazienti con insufficienza epatica e renale. I dati disponibili sull'uso di sufentanil in tali pazienti sono limitati. Zalviso deve essere somministrato con cautela ai pazienti con insufficienza epatica da moderata a severa o con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zalviso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso sublinguale.

Le compresse sublinguali Zalviso devono essere autosomministrate tramite il dispositivo per la somministrazione di Zalviso, che deve essere azionato dal paziente solo in risposta al dolore (vedere paragrafo 6.6).

La compressa sublinguale erogata deve essere dissolta sotto la lingua, e non deve essere frantumata, masticata o ingoiata. I pazienti non devono bere o mangiare, e devono evitare di parlare per 10 minuti dopo ogni dose di Zalviso.

La quantità massima di sufentanil sublinguale che può essere erogata in un'ora dal dispositivo per la somministrazione di Zalviso è 45 microgrammi (3 dosi).

In caso di utilizzo massimo ripetuto da parte del paziente, la durata di una cartuccia è di 13 ore e 20 minuti. Se necessario, è possibile usare cartucce di Zalviso aggiuntive.

Per le istruzioni di impostazione e gestione del dispositivo per la somministrazione di Zalviso prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione respiratoria significativa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Depressione respiratoria

Sufentanil può causare depressione respiratoria di grado e severità correlati alla dose. Gli effetti respiratori di sufentanil devono essere valutati tramite monitoraggio clinico, ad es. velocità respiratoria, livello di sedazione e saturazione di ossigeno. I pazienti con insufficienza respiratoria o riserva respiratoria ridotta presentano un rischio maggiore. La depressione respiratoria causata da sufentanil può essere contrastata con antagonisti degli oppioidi. Potrebbe essere necessaria la somministrazione ripetuta di antagonisti se la depressione respiratoria dura più a lungo dell'effetto degli antagonisti (vedere paragrafo 4.9).

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (Central Sleep Apnea, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Pressione intracranica

Sufentanil deve essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti cerebrali della ritenzione di CO₂, ad esempio in pazienti con evidente aumento della pressione intracranica o deterioramento dello stato di coscienza. Sufentanil può mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni alla testa. Sufentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con tumori cerebrali.

Effetti cardiovascolari

Sufentanil può causare bradicardia. Pertanto, deve essere usato con cautela nei pazienti con bradiaritmia pregressa o preesistente.

Sufentanil può causare ipotensione, specialmente nei pazienti ipovolemici. Devono essere prese misure adeguate per mantenere una pressione arteriosa stabile.

Funzionalità renale o epatica compromessa

Sufentanil viene metabolizzato principalmente a livello epatico ed è escreto nell'urina e nelle feci. La durata dell'attività può risultare prolungata nei pazienti con insufficienza renale ed epatica severa. I dati disponibili sull'uso di Zalviso in tali pazienti sono limitati. I pazienti con insufficienza epatica da moderata a severa o con insufficienza renale severa devono essere monitorati attentamente per l'eventuale insorgenza di sintomi da sovradosaggio di sufentanil (vedere paragrafo 4.9).

Potenziale di abuso e tolleranza

Sufentanil ha un potenziale di abuso. Questo deve essere tenuto in considerazione prima di prescrivere o somministrare sufentanil in caso di aumentato rischio di uso improprio, abuso o uso ricreativo.

I pazienti in terapia cronica con oppioidi o dipendenti dagli oppioidi possono necessitare di dosi analgesiche maggiori di quelle erogate dal dispositivo per la somministrazione di Zalviso.

Effetti gastrointestinali

Sufentanil, in quanto agonista del recettore μ -degli oppioidi, può rallentare la motilità gastrointestinale. Pertanto, Zalviso deve essere usato con cautela nei pazienti con rischio di occlusione intestinale.

Sufentanil, in quanto agonista del recettore μ -degli oppioidi, può causare spasmi dello sfintere di Oddi. Pertanto, Zalviso deve essere usato con cautela nei pazienti con patologie delle vie biliari, inclusa la pancreatite acuta.

Rischio derivante dall'uso concomitante di farmaci ad azione sedativa quali le benzodiazepine o sostanze correlate

L'uso concomitante di Zalviso e di farmaci ad azione sedativa quali le benzodiazepine, o sostanze correlate, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di tali farmaci ad azione sedativa deve essere riservata ai pazienti privi di alternativa terapeutica. Se si decide di prescrivere Zalviso insieme a farmaci sedativi, la durata della terapia concomitante deve essere la più breve possibile. I pazienti vanno strettamente monitorati per l'eventuale comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e/o chi li assiste che devono prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Altro

Prima dell'uso, l'operatore sanitario deve garantire che i pazienti abbiano ricevuto istruzioni adeguate sul funzionamento del dispositivo per la somministrazione di Zalviso per l'auto-somministrazione al bisogno di compresse per la gestione del dolore post-operatorio. Solo i pazienti in grado di comprendere e seguire le istruzioni per il funzionamento del dispositivo per la somministrazione possono usare Zalviso. L'operatore sanitario deve considerare le capacità del paziente (ad es. visiva o cognitiva) per determinare se è in grado di usare correttamente il dispositivo.

Eccipienti

Zalviso compresse sublinguali contiene il colorante azoico lacca di alluminio FCF giallo tramonto (E110), che può causare reazioni allergiche.

Le compresse sublinguali di Zalviso contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè sono essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazione con il citocromo P450-3A4

Sufentanil viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450-3A4 umano. Il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, può aumentare significativamente l'esposizione sistemica a sufentanil sublinguale (livelli plasmatici massimi [C_{max}] aumentati del 19%, esposizione globale al principio attivo [AUC] aumentata del 77%) e può prolungare fino al 41% il tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima. Non è possibile escludere effetti simili con altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, ritonavir). Qualsiasi cambiamento di efficacia/tollerabilità associato all'aumento dell'esposizione è compensato nella pratica da un cambiamento della frequenza delle dosi (vedere paragrafo 4.2).

Depressivi del sistema nervoso centrale (SNC)

L'uso concomitante di depressivi del SNC, inclusi barbiturici, neurolettici e altri oppioidi, gas alogenati o altri depressivi non selettivi del SNC (ad es. alcol) può incrementare la depressione respiratoria.

Farmaci sedativi come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di Zalviso con farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine o sostanze correlate, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. La durata del trattamento concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

Agenti serotoninergici

La somministrazione concomitante di sufentanil con un agente serotoninergico, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI) o gli inibitori delle monoaminossidasi (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente fatale. Gli inibitori delle monoaminossidasi non devono essere assunti nelle 2 settimane precedenti o in concomitanza con l'assunzione di Zalviso.

Altro

L'interazione con altri prodotti somministrati per via sublinguale o con prodotti che attenuano/stabiliscono un effetto nella cavità orale non è stata valutata, pertanto deve essere evitata la somministrazione simultanea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sufentanil in donne in gravidanza sono insufficienti per valutarne i potenziali effetti dannosi. Ad oggi, non vi sono indicazioni del fatto che l'uso di sufentanil durante la gravidanza aumenti il rischio di anomalie congenite.

Sufentanil passa attraverso la placenta.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Zalviso non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Sufentanil è escreto nel latte materno se somministrato per via endovenosa; pertanto si raccomanda cautela nella somministrazione di Zalviso alle donne che allattano con latte materno. L'allattamento non è raccomandato durante la somministrazione di sufentanil a causa del rischio di effetti oppioidi o di tossicità nei neonati e nei bambini allattati con latte materno (vedere paragrafo 4.9).

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di sufentanil sulla fertilità maschile o femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sufentanil compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Deve essere consigliato ai pazienti di non guidare né usare macchinari se manifestano sonnolenza, capogiri o disturbi della visione quando assumono Zalviso o dopo il trattamento. I pazienti possono guidare veicoli e usare macchinari solo se è trascorso un tempo sufficiente dopo l'ultima somministrazione di Zalviso.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più grave con sufentanil è la depressione respiratoria, che può condurre ad apnea e arresto respiratorio (vedere paragrafo 4.4).

In base ai dati di sicurezza combinati provenienti dagli studi clinici, le reazioni avverse segnalate più frequentemente (frequenza $\geq 1/10$) sono state nausea e vomito.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate con studi clinici o con l'esperienza *post-marketing* con altri medicinali contenenti sufentanil sono riassunte nella tabella di seguito. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro	$< 1/10.000$

Non nota

La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	Shock anafilattico
Disturbi psichiatrici		Stato confusionale	Apatia* Nervosismo*	
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Cefalea Sedazione	Sonnolenza Parestesia Atassia* Distonia* Iperreflessia*	Convulsioni Coma
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione	Miosi
Patologie cardiache		Frequenza cardiaca aumentata	Frequenza cardiaca diminuita*	
Patologie vascolari		Pressione arteriosa aumentata Pressione arteriosa diminuita		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Depressione respiratoria	Apnea	Arresto respiratorio
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Costipazione Dispepsia	Bocca secca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Iperidrosi Eruzione cutanea Cute secca*	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari involontari Contrazioni muscolari*		
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia		Brividi Astenia	Sindrome da astinenza da droghe

* vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dopo l'uso prolungato di altre sostanze con attività sui recettori μ -oppiacei, sono stati osservati sintomi di astinenza dopo l'improvvisa interruzione del trattamento.

Alcune reazioni avverse non sono state osservate negli studi clinici con Zalviso. Le loro frequenze sono state stabilite in base ai dati sulla somministrazione endovenosa di sufentanil: comune (contrazioni muscolari); non comune (ipersensibilità, apatia, nervosismo, atassia, distonia, iperreflessia, diminuzione della frequenza cardiaca e cute secca).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il sovradosaggio di sufentanil si manifesta con un'esagerazione degli effetti farmacologici. In base alla sensibilità individuale, il quadro clinico è determinato dal grado di depressione respiratoria. La depressione respiratoria può variare da ipoventilazione ad arresto respiratorio. Possono verificarsi altri sintomi, quali perdita di conoscenza, coma, shock cardiovascolare e rigidità muscolare.

Gestione

La gestione del sovradosaggio deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi dell'agonismo dei recettori μ -degli oppioidi inclusa la somministrazione di ossigeno. È necessario prestare attenzione principalmente all'ostruzione delle vie aeree e alla necessità di ventilazione assistita o controllata. Deve essere somministrato un antagonista degli oppioidi (ad es. naloxone) in caso di depressione respiratoria. Questo non esclude altre contromisure più dirette. È necessario tenere conto della durata più breve dell'attività dell'antagonista degli oppioidi rispetto a sufentanil. In tal caso, l'antagonista degli oppioidi può essere somministrato ripetutamente o per via infusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici, anestetici oppioidi, codice ATC: N01AH03

Meccanismo d'azione

Sufentanil è un potente oppioide sintetico che si lega in modo altamente selettivo ai recettori μ -degli oppioidi. Sufentanil agisce come agonista puro nei recettori μ -degli oppioidi.

Sufentanil non induce rilascio di istamina. Tutti gli effetti di sufentanil possono essere bloccati immediatamente e completamente con la somministrazione di un antagonista specifico, ad esempio il naloxone.

Effetti farmacodinamici primari

Analgesia:

Si ritiene che l'analgesia indotta da sufentanil sia mediata dall'attivazione dei recettori μ -oppiacei principalmente a livello del SNC modificando i processi che interessano la percezione e la risposta al dolore. Nell'uomo la potenza è da 7 a 10 volte maggiore rispetto al fentanil e da 500 a 1.000 volte maggiore della morfina (per os). L'elevata lipofilia di sufentanil consente la somministrazione per via sublinguale e una rapida insorgenza dell'effetto analgesico.

Effetti farmacodinamici secondari

Depressione respiratoria

Sufentanil può causare depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4) e sopprimere il riflesso della tosse.

Altri effetti a carico del SNC

Dosi elevate di sufentanil per via endovenosa causano notoriamente rigidità muscolare, probabilmente in seguito all'effetto sulla substantia nigra e sul nucleo striato. L'attività ipnotica può essere dimostrata dalle alterazioni dell'EEG.

Effetti gastrointestinali

La concentrazione plasmatica analgesica di sufentanil può causare nausea e vomito in seguito ad irritazione della zona di stimolazione chemorecettoriale.

Gli effetti gastrointestinali di sufentanil comprendono riduzione della motilità propulsiva, riduzione della secrezione e aumento del tono muscolare (fino allo spasmo) degli sfinteri del tratto gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Effetti cardiovascolari

Dosi ridotte di sufentanil endovenoso associate ad una probabile attività vagale (colinergica) causano bradicardia lieve e riduzione lieve della resistenza vascolare sistemica, senza riduzione significativa della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

La stabilità cardiovascolare è un'altra conseguenza degli effetti minimi sul precarico cardiaco, sulla gittata cardiaca e sul consumo miocardico di ossigeno. Non sono stati osservati effetti diretti di sufentanil sulla funzionalità miocardica.

Efficacia e sicurezza clinica

Analgesia:

L'efficacia di Zalviso per l'analgesia controllata dal paziente è stata dimostrata in 3 studi clinici di fase III sul dolore nocicettivo acuto viscerale post-operatorio (dolore post-operatorio in seguito a chirurgia maggiore addominale od ortopedica): 2 studi sono stati condotti in doppio cieco controllati verso placebo (Zalviso N = 430 pazienti; placebo N = 161 pazienti) e 1 studio è stato condotto in aperto controllato verso attivo (Zalviso N = 177 pazienti; morfina N = 180 pazienti).

I pazienti sono stati trattati usando Zalviso con regime posologico di 15 microgrammi di sufentanil per via sublinguale al bisogno, con un intervallo di blocco minimo di 20 minuti in un periodo di 72 ore.

La superiorità sul placebo è stata dimostrata negli studi di fase III controllati verso placebo che avevano come endpoint primario la somma della differenza dell'intensità del dolore, ponderata in base al tempo, dal basale fino a 48 ore (SPID48; $P \leq 0,001$), e come endpoint secondari la SPID ponderata

in base al tempo ($P \leq 0,004$), il sollievo totale dal dolore (TOTPAR; $P \leq 0,004$) e la valutazione globale del paziente ($P \leq 0,007$) per 24, 48 e 72 ore. In questi studi, dopo 48 ore più della metà dei soggetti nel gruppo Zalviso ha riportato una riduzione rilevante del dolore (tasso di responder 30%, dolore viscerale 60%, dolore nocicettivo 54,9%).

Una percentuale di pazienti significativamente maggiore (78,5%) ha valutato il metodo di controllo del dolore “buono” o “ottimo” con Zalviso, mentre per l’analgesia con morfina controllata dal paziente per via endovenosa la percentuale è del 65,5% (endpoint primario a 48 ore; $P = 0,007$). In ognuno dei 3 studi clinici di fase III, i pazienti hanno segnalato un sollievo dal dolore clinicamente significativo entro la prima ora di trattamento con Zalviso (differenza dell’intensità del dolore rispetto al basale e risposta totale al dolore >1 NRS). Zalviso è stato anche considerato più semplice da usare dagli operatori sanitari ($P = 0,017$).

Come dimostrato nello studio controllato verso attivo, l’intervallo di tempo medio fra le dosi di Zalviso era circa il doppio rispetto all’analgesia endovenosa con morfina controllata dal paziente (circa 80 minuti, rispetto a circa 45 minuti) nelle prime 48 ore.

I pazienti che sono stati trattati con Zalviso tra 48 e 72 ore nei tre studi clinici controllati hanno usato un’ampia gamma delle 216 dosi disponibili, con una media di 49 dosi/paziente (intervallo di 8-153 dosi), con la maggior parte dei pazienti (69,7%) che ha usato tra 24 e 72 dosi.

Depressione respiratoria

Dosi analgesiche di Zalviso hanno provocato effetti depressivi sulla respirazione in alcuni pazienti degli studi clinici. Nello studio di fase III controllato verso attivo, l’entità della diminuzione della saturazione di ossigeno era paragonabile tra il gruppo Zalviso e i gruppi con morfina EV controllata dal paziente. Tuttavia, vi è stata una minore percentuale di pazienti statisticamente significativa che ha manifestato episodi di desaturazione di ossigeno in seguito alla somministrazione di Zalviso compresse sublinguali (19,8%) con il dispositivo per la somministrazione rispetto al gruppo con morfina EV PCA (30,0%). Studi clinici hanno mostrato che sufentanil somministrato per via endovenosa causa meno depressione respiratoria rispetto a dosi equianalgesiche di fentanil.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di sufentanil dopo somministrazione sublinguale può essere descritta come un modello tri-comportamentale con assorbimento di primo ordine. Questa via di somministrazione determina una biodisponibilità assoluta maggiore evitando il metabolismo intestinale e di primo passaggio epatico dovuto all’enzima 3A4.

La biodisponibilità assoluta media dopo una singola somministrazione sublinguale di Zalviso rispetto all’infusione endovenosa di 15 microgrammi di sufentanil in un minuto è stata del 59%. La biodisponibilità dopo assunzione per os (deglutizione della compressa) è sostanzialmente ridotta (9%). Negli studi clinici durante somministrazione ripetuta la biodisponibilità è diminuita fino al 37,6%. Uno studio condotto sulla somministrazione buccale ha mostrato un aumento della biodisponibilità fino al 78% quando le compresse sono posizionate davanti agli incisivi inferiori.

Le concentrazioni massime di sufentanil sono raggiunte circa 50 minuti dopo la dose singola, tale intervallo si riduce a circa 20 minuti dopo dosi ripetute. Quando Zalviso viene somministrato ogni 20 minuti, le concentrazioni plasmatiche allo steady state vengono raggiunte dopo 13 dosi.

Distribuzione

Il volume centrale di distribuzione dopo l’applicazione endovenosa di sufentanil è di circa 14 litri, mentre il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 350 litri.

Biotrasformazione

La biotrasformazione avviene principalmente nel fegato e nell'intestino tenue. Sufentanil è metabolizzato nell'uomo principalmente dal sistema enzimatico del citocromo P450-3A4 (vedere paragrafo 4.5). Sufentanil è metabolizzato rapidamente in diversi metaboliti inattivi, con N-dealchilazione e O-dealchilazione ossidativa come vie di eliminazione primarie.

Eliminazione

La clearance plasmatica totale dopo una singola somministrazione endovenosa è di circa 917 l/min. Circa l'80% della dose di sufentanil somministrata per via endovenosa viene escreta entro 24 ore. Solo il 2% della dose viene escreta immodificata. La clearance non è modificata dall'etnia, dal sesso, dai parametri renali, dai parametri epatici o da substrati concomitanti del CYP3A4.

I livelli plasmatici clinicamente rilevanti sono determinati soprattutto dal tempo necessario perché la concentrazione plasmatica di sufentanil passi dalla C_{max} al 50% della C_{max} dopo l'interruzione del dosaggio (emivita sensibile al contesto o $CST_{1/2}$) piuttosto che dall'emivita terminale. Dopo una dose singola, la $CST_{1/2}$ mediana era di 2,2 ore, aumentata ad un valore mediano di 2,5 h dopo dosi multiple: la via di somministrazione sublinguale pertanto estende in modo sostanziale la durata d'azione associata alla somministrazione endovenosa di sufentanil ($CST_{1/2}$ di 0,14 ore). Valori di $CST_{1/2}$ simili sono stati osservati in seguito a somministrazione singola e ripetuta, dimostrando una durata d'azione prevedibile e costante dopo dosi multiple di compresse sublinguali.

Dopo la somministrazione singola di una compressa sublinguale di sufentanil 15 microgrammi, l'emivita terminale media è compresa tra 6 e 10 ore. Dopo somministrazioni multiple, l'emivita terminale media è risultata più lunga, fino a 18 ore, a causa delle maggiori concentrazioni plasmatiche di sufentanil raggiunte dopo dosi ripetute e grazie alla possibilità di quantificare tali concentrazioni in un periodo di tempo maggiore.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Un'analisi farmacocinetica di popolazione delle concentrazioni plasmatiche di sufentanil in seguito all'utilizzo di Zalviso in pazienti e volontari sani (N = 700), che ha incluso 75 pazienti con insufficienza renale moderata e 7 pazienti con insufficienza renale severa, non ha identificato la funzionalità renale quale covariata significativa per la clearance. Tuttavia, a causa del numero limitato di pazienti con insufficienza renale severa studiati, Zalviso deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione per Zalviso nei pazienti e nei volontari sani (N = 700), che ha incluso 13 pazienti con insufficienza epatica moderata e 6 pazienti con insufficienza epatica severa, la funzionalità epatica non è stata identificata quale covariata significativa per la clearance. A causa del limitato numero di pazienti con insufficienza epatica da moderata a severa, un potenziale effetto della disfunzione epatica come covariata sulla clearance potrebbe non essere stato rilevato. Pertanto, Zalviso deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non esistono dati di farmacocinetica per Zalviso nei pazienti pediatrici.

I dati di farmacocinetica disponibili nei bambini dopo la somministrazione endovenosa di sufentanil sono limitati.

Anziani

Non sono stati condotti studi su popolazioni speciali usando Zalviso negli anziani. I dati di farmacocinetica sulla somministrazione endovenosa di sufentanil non hanno mostrato differenze legate all'età. Negli studi di fase III controllati verso placebo, circa il 20% dei pazienti reclutati erano anziani (≥ 75 anni) e circa il 30% dei pazienti reclutati avevano tra 65 e 75 anni. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un effetto dell'età, con una diminuzione del 27% della clearance nei soggetti anziani (sopra i 65 anni). Poiché questa diminuzione correlata all'età è minore del 30-40% rispetto alla variabilità inter-soggetto osservata nei parametri di esposizione di sufentanil, l'effetto non è considerato clinicamente rilevante, in particolare perché Zalviso è usato solo al bisogno.

Farmacocinetica di popolazione

Quando i pazienti stabilivano autonomamente l'effetto analgesico con Zalviso, le concentrazioni plasmatiche di sufentanil avevano una media di 60-100 pg/ml in due giorni di utilizzo, senza manifestare effetti in base all'età o all'indice di massa corporea (IMC), o insufficienza epatica o renale da lieve a moderata.

Pazienti con IMC > 30 kg/m²

L'analisi farmacocinetica di popolazione che utilizza l'IMC come covariata ha evidenziato che i pazienti con IMC > 30 kg/m² utilizzavano dosi più frequenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Sufentanil ha indotto effetti di tipo oppioide in diversi animali da laboratorio (cani, ratti, porcellini d'india, criceti) a dosi superiori a quelle che inducono analgesia e in due studi con somministrazione ripetuta di compresse sublinguali di sufentanil somministrate per via buccale nel criceto dorato (siriano).

Tossicità della riproduzione

Sufentanil non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio. Sufentanil ha causato embriolettalità nei ratti e nei conigli trattati durante la gravidanza per 10-30 giorni con somministrazione endovenosa di 2,5 volte la dose massima nell'uomo. L'effetto embriolettale è stato considerato secondario alla tossicità per la madre.

Non sono stati osservati effetti negativi in un altro studio su ratti trattati nel periodo dell'organogenesi con 20 volte la dose massima nell'uomo. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a somministrazioni considerate significativamente superiori alla dose massima nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Mutagenicità

Il test di Ames non ha rilevato alcuna attività mutagena di sufentanil. Nel test del micronucleo su ratti femmina, dosi endovenose singole di sufentanil fino a 80 µg/kg (circa 2,5 volte la dose endovenosa più alta per l'uomo) non hanno prodotto mutazioni cromosomiche strutturali.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con sufentanil.

Tollerabilità locale

Sono stati condotti due studi di tollerabilità locale sulle tasche guanciali dei criceti con sufentanil compresse sublinguali. Tali studi hanno permesso di concludere che Zalviso compresse sublinguali ha un potenziale minimo o nullo di irritazione locale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Calcio fosfato dibasico
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Acido stearico
Magnesio stearato
Giallo tramonto FCF pigmento di alluminio (E110)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Zalviso è fornito in una cartuccia di policarbonato, ciascuna contenente 40 compresse sublinguali e confezionata in una bustina in pellicola di poliestere/LDPE/pellicola di alluminio/LDPE con assorbitore di ossigeno. Zalviso è disponibile in confezioni da 1, 10 e 20 cartucce e in confezioni multiple contenenti 40 (2 confezioni da 20), 60 (3 confezioni da 20) e 100 (5 confezioni da 20) cartucce, equivalenti rispettivamente a 40, 400, 800, 1.600, 2.400 e 4.000 compresse sublinguali. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La cartuccia deve essere usata solo con il dispositivo per la somministrazione di Zalviso, formato da un sistema di controllo e un erogatore, per garantire l'uso corretto del sistema.

Dopo averla rimossa dalla bustina, la cartuccia deve essere inserita immediatamente nel dispositivo per la somministrazione di Zalviso.

Il dispositivo deve essere usato secondo le indicazioni fornite dal produttore.

Le istruzioni per l'impostazione del dispositivo per la somministrazione di Zalviso da parte dell'operatore sanitario devono essere seguite attentamente.

Il dispositivo per la somministrazione di Zalviso non deve essere usato se uno qualsiasi dei componenti è visibilmente danneggiato.

Il dispositivo per la somministrazione di Zalviso completamente carico funziona senza ricarica fino a 72 ore.

Dopo l'interruzione del trattamento l'operatore sanitario deve rimuovere la cartuccia dal dispositivo e le cartucce usate e/o non completamente vuote devono essere smaltite dall'operatore sanitario in conformità con le normative locali e con i requisiti per le sostanze sottoposte a controllo. Qualsiasi altro materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con le politiche istituzionali e con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aquisgrana
Germania
Tel.: +49-241-569-0

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Settembre 2015
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
D-52078 Aquisgrana
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Zalviso in ciascuno Stato membro, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del

programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il Titolare dell'AIC deve garantire che, in seguito alle discussioni e all'accordo con le Autorità nazionali competenti di ciascuno Stato membro in cui viene lanciato Zalviso, tutti gli operatori sanitari che si prevede possano prescrivere Zalviso siano informati, tramite una lettera informativa, su come avere accesso/ricevere i seguenti materiali:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e Foglio illustrativo
- Materiali educativi per gli operatori sanitari

Il materiale educativo deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Fornire informazioni sull'indicazione e su come selezionare adeguatamente i pazienti;
- Usare Zalviso secondo le indicazioni contenute nel RCP per garantire un utilizzo corretto e minimizzare i rischi.

Agenzia Italiana del Farmaco