

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dzuveo 30 mikrogramů sublingvální tableta

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta obsahuje sufentanilum 30 mikrogramů (ve formě sufentanili citras). Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta.

Modře zbarvená plochá tableta se zaoblenými okraji a průměrem 3 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dzuveo je indikován k léčbě akutní středně silné až silné bolesti u dospělých pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Dzuveo má podávat zdravotnický pracovník pouze v prostředí monitorovaném lékařem. Prostor monitorovaný lékařem musí mít vybavení a personál vyškolený v detekci a zvládnutí hypoventilace a musí být dostupná suplementace kyslíkem a antagonisté opioidů, jako je naloxon. Přípravek Dzuveo smí předepisovat a podávat pouze zdravotničtí pracovníci, kteří mají zkušenosti s vedením opioidní terapie; zejména s řešením nežádoucích účinků opioidů, jako je respirační deprese (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Přípravek Dzuveo je dodáván v jednodávkovém aplikátoru na jedno použití, má být podán zdravotnickým pracovníkem dle potřeby individuálního pacienta, ne však vícekrát než jednou za hodinu, z čehož vyplývá maximální dávka 720 mikrogramů/den. Pacienti, kteří měli jednu hodinu po zahájení léčby sufentanilem vyšší intenzitu bolesti, vyžadovali častější opětovné podání dávky v porovnání s pacienty s nižším skóre intenzity bolesti jednu hodinu po zahájení léčby.

Přípravek Dzuveo se nemá používat déle než 48 hodin.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není nutná specifická úprava dávky. Starší pacienty je však nutné pečlivě sledovat s ohledem na nežádoucí účinky sufentanilu (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

Pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater nebo závažnou poruchou funkce ledvin se má sufentanil podávat s obezřetností (viz bod 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost sufentanilu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Pouze k sublingválnímu podání.

Přípravek Dzuveo má podávat zdravotnický pracovník z jednodávkového aplikátoru na jedno použití (viz bod 6.6). Aplikátor slouží jako pomůcka, která zdravotníkovi pomůže umístit tabletu pod jazyk, a to dle potřeby, na žádost pacienta, s minimálním odstupem 1 hodiny mezi dávkami.

Podanou sublingvální tabletu je třeba nechat rozpustit pod jazykem a nesmí se kousat ani polykat. Pokud se spolkně, je perorální biologická dostupnost přípravku Dzuveo pouze 9 %, což by vedlo k subterapeutické dávce. Pacienti by po dobu 10 minut po každé dávce sublingvální tablety sufentanilu 30 µg neměli pít a měli by omezit mluvení na minimum. V případě nadměrného sucha v ústech mohou pacienti dostat kostky ledu. Některé nerozpustné pomocné látky tablety mohou po rozpuštění zůstat v ústech. To je normální a neznamená to nedostatečnou absorpci sufentanilu z tablety.

Pokud jde o pokyny ohledně manipulace se sublingvální tabletou přípravku Dzuveo a aplikátorem, viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Významná respirační deprese nebo oslabení funkce plic.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Respirační deprese

Sufentanil může způsobit respirační útlum, jehož stupeň/závažnost souvisí s dávkou. Účinky sufentanilu na dýchací systém se stanoví pomocí klinického monitorování, např. dechové frekvence, úrovně sedace a saturace kyslíkem. Vyššímu riziku jsou vystaveni pacienti s respirační poruchou nebo sníženou dechovou rezervou. Respirační útlum způsobený sufentanilem lze zvrátit antagonisty opioidů. Může být nutné opakované podání antagonistů, neboť doba trvání respiračního útlumu může být delší než doba trvání účinků antagonisty (viz bod 4.9).

#### Riziko plynoucí ze souběžného podání sedativ, jako jsou benzodiazepiny či podobné léčivé přípravky

Souběžné podání sufentanilu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny či podobné léčivé přípravky, může vést k sedaci, respiračnímu útlumu, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům má být současné předepsání sufentanilu spolu se sedativy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou vhodné alternativní možnosti léčby, nebo pro případy, kdy je sufentanil použit v urgentní situaci.

#### Nitrolební tlak

U pacientů, kteří mohou být obzvláště citliví na cerebrální účinky retence CO<sub>2</sub>, například u pacientů s prokázaným zvýšeným nitrolebním tlakem nebo poruchou vědomí, je sufentanil třeba používat s opatrností. U pacientů s poraněním hlavy může sufentanil zastít klinický průběh. U pacientů s nádory mozku je třeba sufentanil používat s opatrností.

#### Kardiovaskulární účinky

Sufentanil může vyvolat bradykardii. Proto se má u pacientů s dřívějšími nebo preexistujícími bradyarytmiemi používat s opatrností.

Sufentanil může způsobit hypotenzi, zejména u hypovolemických pacientů. Je zapotřebí přijmout vhodná opatření k udržení stabilního arteriálního tlaku.

#### Porucha funkce jater nebo ledvin

Sufentanil je metabolizován především v játrech a vylučuje se močí a stolicí. U pacientů se závažnou

poruchou funkce jater a ledvin může být doba trvání jeho účinku prodloužena. Ohledně použití sufentanilu u takových pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Pacienti se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater nebo závažnou poruchou funkce ledvin mají být pečlivě sledováni, s ohledem na symptomy předávkování sufentanilem (viz bod 4.9).

#### Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD).

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Dzuveo může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časně žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

#### Gastrointestinální účinky

Sufentanil jakožto agonista  $\mu$ -opioidních receptorů může zpomalit gastrointestinální motilitu. Proto je u pacientů s rizikem ileu zapotřebí sufentanil používat s opatrností.

Sufentanil jako agonista  $\mu$ -opioidních receptorů může způsobit spasmus Oddiho svěrače. Proto je u pacientů s onemocněním žlučových cest, včetně akutní pankreatitidy, zapotřebí používat sufentanil s opatrností.

#### Opioidy indukovaná hyperalgezie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku sufentanilu vzít v úvahu možnost opioidy indukované hyperalgezie. Může být indikováno snížení dávky, nebo ukončení léčby sufentanilem, nebo přehodnocení léčby.

#### Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Interakce s enzymem cytochromu P450-3A4

Sufentanil je metabolizován především lidským enzymem cytochromu P450-3A4. Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, může významně zvýšit systémovou expozici sublingválně podávanému sufentanilu (19% zvýšení maximální plazmatické hladiny ( $C_{max}$ ), 77% zvýšení celkové expozice léčivé látky (AUC) a prodloužení doby do dosažení maximální koncentrace o 41 %). Nelze vyloučit podobné účinky u jiných silných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazol, ritonavir). Jakákoli změna účinnosti/snášenlivosti spojená se zvýšenou expozicí se v praxi kompenzuje prodloužením doby mezi jednotlivými dávkami (viz bod 4.2).

## Interakce s blokátory vápníkových kanálů a/nebo betablokátory

Incidence a míra bradykardie a hypotenze při použití sufentanilu může být vyšší u pacientů dlouhodobě léčených blokátory vápníkových kanálů a/nebo betablokátory.

U pacientů souběžně užívajících tyto léčivé přípravky je třeba postupovat s opatrností a měli by být pečlivě monitorováni.

## Přípravky tlumící centrální nervový systém (CNS)

Souběžné podávání přípravků tlumících CNS, včetně barbiturátů, benzodiazepinů, neuroleptik či jiných opioidů, plyných halogenů nebo jiných neselektivních látek tlumících CNS (např. alkoholu) může zvýšit respirační útlum.

Souběžné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Při zvažování použití sufentanilu u pacienta užívajícího přípravek tlumící CNS je třeba vyhodnotit délku užívání přípravku tlumícího CNS a odpověď pacienta, včetně míry tolerance, která se u něj rozvinula vůči útlumu CNS. Pokud se přijme rozhodnutí zahájit léčbu sufentanilem, je třeba pacienta pečlivě monitorovat a zvážit nižší dávku souběžně podávaného přípravku tlumícího CNS.

Současné podávání sufentanilu se serotonergní látkou, jako je například selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je stav potenciálně ohrožující život. Inhibitory monoaminoxidázy se nesmí užívat 2 týdny před nebo v tutéž dobu, kdy je podáván přípravek Dzuveo.

## Ostatní

Interakce s jinými sublingválně podávanými přípravky nebo s přípravky určenými k naředění/nastolení účinku v ústní dutině nebyly hodnoceny a je třeba vyvarovat se jejich souběžného podání.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání sufentanilu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Sufentanil se nemá podávat v těhotenství, protože prostupuje placentou a dechové centrum plodu je citlivé na opiáty. Jestliže se matce v tuto dobu podá sufentanil, mělo by být okamžitě k dispozici antidotum pro dítě. Dlouhodobá léčba sufentanilem může následně způsobit abstinenční příznaky u novorozence.

Podávání sufentanilu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Kojení

Sufentanil se vylučuje do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání sufentanilu.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích sufentanilu na fertilitu. Studie na potkanech

ukázaly sníženou fertilitu a zvýšenou mortalitu embryí (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sufentanil má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud se u nich při užívání sufentanilu nebo po léčbě sufentanilem vyskytne ospalost, závrať nebo porucha vidění. Řídit a obsluhovat stroje by pacienti měli pouze v případě, že již uplynula dostatečná doba od posledního podání sufentanilu.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem sufentanilu je respirační útlum, který se v klinických studiích sufentanilu vyskytoval s četností 0,6 %.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u přípravků obsahujících sufentanil v klinických studiích a po jejich uvedení na trh byly nauzea, zvracení a pyrexie ( $\geq 1/10$  pacientů) (viz bod 4.4).

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou shrnuty nežádoucí účinky zjištěné buď v klinických studiích, nebo po uvedení jiných léčivých přípravků obsahujících sufentanil na trh. Frekvence jsou definovány následovně:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Velmi vzácné	$< 1/10\ 000$
Není známo	Z dostupných údajů nelze určit

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace			Bronchitida Infekční konjunktivitida Faryngitida	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Lipom	
Poruchy krve a lymfatického systému		Anemie Leukocytóza	Trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita		Anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalcemie Hypoalbuminemie Hypokalemie Hyponatremie	Hypomagnesemie Hypoproteinemie Hyperkalemie Diabetes mellitus Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypofosfatemie Hypovolemie	

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
Psychiatrické poruchy		Nespavost Úzkost Stav zmatenosti	Agitace Apatie Konverzní porucha Dezorientace Euforická nálada Halucinace Změny duševního stavu Nervozita	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať Somnolence Sedace	Třes Ataxie Dystonie Hyperreflexie Třes Pálivý pocit Presynkopa Parestezie Hypestezie Letargie Porucha paměti Migréna Tenzní bolest hlavy	Křeče Kóma
Poruchy oka			Bolest oka Porucha zraku	Mióza
Srdeční poruchy		Tachykardie Sinusová tachykardie	Bradykardie Angina pectoris Atriální fibrilace Komorové extrasystoly	
Cévní poruchy		Hypotenze Hypertenze	Ortostatická hypertenze Zrudnutí Diastolická hypotenze Ortostatická hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hypoxie Faryngolaryngeální bolest Respirační útlum	Bradypnoe Epistaxe Škytání Apnoe Atelektáza Hypoventilace Plicní embolie Plicní edém Respirační tíseň Respirační selhání Sípot	Zástava dechu

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení	Zácpa Dyspepsie Flatulence Sucho v ústech	Průjem Říhání Pocit na zvracení Břišní diskomfort Břišní distenze Bolest v epigastriu Epigastrický diskomfort Gastritida Refluxní choroba jícnu Orální hypestezie	
Poruchy jater a žlučových cest			Hyperbilirubinemie	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus	Hyperhidróza Hypestezie tváře Generalizovaný pruritus Puchýř Vyrážka Suchá kůže	Erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Svalové křeče Svalové fascikulace	Bolest zad Muskuloskeletální bolest Muskuloskeletální bolest hrudníku Bolest končetiny	
Poruchy ledvin a močových cest		Retence moči	Opožděný začátek močení Oligurie Renální selhání Bolest močových cest	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie		Pocit horka Únava Astenie Zimnice Lokální otok Nekardiální bolest na hrudi Hrudní diskomfort	Syndrom z vysazení léku



Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Vyšetření		Snížená saturace kyslíkem Zvýšená tělesná teplota	Zvýšený krevní tlak Snížená dechová frekvence Zvýšená hladina glukózy v krvi Zvýšený bilirubin v krvi Snížený výdej moči Zvýšená aspartátaminotransferáza Zvýšená močovina v krvi Abnormální T vlna na elektrokardiogramu Abnormální elektrokardiogram Zvýšené jaterní enzymy Abnormální funkční jaterní testy	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Pooperační anemie	Nauzea spojená se zákrokem Pooperační ileus Zvracení spojené se zákrokem Komplikace gastrointestinální stomie Bolest spojená se zákrokem	

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

##### Známky a příznaky

Předávkování sufentanilem se projevuje nadměrným zesílením jeho farmakologických účinků. V závislosti na individuální citlivosti je klinický obraz určen stupněm respiračního útlumu. Ten se může pohybovat od hypoventilace až po zástavu dechu. Další příznaky, které se mohou vyskytnout, jsou ztráta vědomí, kóma, kardiovaskulární šok a svalová rigidita.

##### Léčba

Léčba předávkování sufentanilem má být zaměřena na léčbu příznaků agonistického působení na  $\mu$ -opioidní receptory, včetně podání kyslíku. Hlavní pozornost je třeba věnovat obstrukci dýchacích cest a nutnosti asistované nebo kontrolované ventilace.

V případě respiračního útlumu je třeba podat antagonistu opioidů (např. naloxon). To nevylučuje cílenější protipatření. Je třeba vzít v úvahu kratší dobu trvání účinku antagonisty opioidů v porovnání s dobou trvání účinku sufentanilu. V tomto případě je možné podávat antagonistu opioidů opakovaně

nebo infuzí.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetika, opioidní anestetika, ATC kód: N01AH03.

#### Mechanismus účinku

Sufentanil je syntetický, silný opioid, který se s vysokou selektivitou váže na  $\mu$ -opioidní receptory. Sufentanil působí na  $\mu$ -opioidních receptorech jako úplný agonista. Sufentanil nenavozuje uvolnění histaminu. Všechny účinky sufentanilu lze okamžitě a úplně blokovat podáním specifického antagonisty, jako je naloxon.

#### Primární farmakodynamické účinky

##### *Analgezie*

Má se za to, že analgezie navozená sufentanilem je zprostředkována aktivací  $\mu$ -opioidních receptorů především v CNS, čímž se změní procesy vnímání bolesti i reakce na bolest. U lidí je jeho účinnost 7 až 10krát vyšší než účinnost fentanylů a 500 až 1000krát vyšší než účinnost morfinu (perorálně podávaného). Vysoká lipofilita sufentanilu umožňuje podávat ho sublingválně a dosáhnout rychlého nástupu analgetického účinku.

#### Sekundární farmakodynamické účinky

##### *Respirační deprese*

Sufentanil může způsobit respirační útlum (viz bod 4.4) a rovněž tlumí kašlací reflex.

##### *Další účinky na CNS*

Je známo, že vysoké dávky intravenózně podávaného sufentanilu způsobují svalovou rigiditu, pravděpodobně v důsledku účinku na substantia nigra a nucleus striatum. Hypnotické působení lze prokázat změnami na EEG.

##### *Gastrointestinální účinky*

Analgetické plazmatické koncentrace sufentanilu mohou vyvolat nauzeu a zvracení podrážděním chemoreceptorové spouštěcí zóny.

Gastrointestinální účinky sufentanilu zahrnují sníženou propulzní motilitu, sníženou sekreci a zvýšený svalový tonus (až křeče) svěračů gastrointestinálního traktu (viz bod 4.4).

##### *Kardiovaskulární účinky*

Nízké dávky intravenózně podávaného sufentanilu spojené pravděpodobně s vagální (cholinergní) aktivitou mohou způsobit mírnou bradykardii a mírně sníženou systémovou vaskulární rezistenci bez významného snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Kardiovaskulární stabilita je rovněž výsledkem minimálních účinků na srdeční předtížení (preload), rychlost průtoku krve srdcem a myokardiální spotřebu kyslíku. Přímé účinky sufentanilu na funkci myokardu nebyly pozorovány.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

### *Analgezie*

Účinnost přípravku Dzuveo byla hodnocena ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích zahrnujících 221 pacientů se středně silnou až silnou akutní pooperační bolestí (intenzita bolesti  $\geq 4$  na stupnici 0–10) po břišní (studování až po dobu 48 hodin) nebo ortopedické (odstranění hallux valgus) operaci (studování až po dobu 12 hodin). Z 221 pacientů jich 147 dostávalo účinnou léčbu a 74 dostávalo placebo. Pacienti byli převážně ženského pohlaví (63 %), průměrný věk byl 41 let (rozmezí 18–74 let), BMI 15,8 až 53,5 kg/m<sup>2</sup>, převládající rasa byla bělošská (69 %) a černošská nebo afroamerická (21 %). Průměrná (SEM) výchozí intenzita bolesti v těchto klinických hodnoceních byla ve 12hodinovém hodnocení po operaci hallux valgus 6,48 (0,21) u pacientů léčených sufentanilem a 5,98 (0,30) u pacientů léčených placebem. V hodnocení po břišní operaci byla průměrná výchozí intenzita bolesti 5,61 (0,13) u pacientů léčených sufentanilem a 5,48 (0,18) u pacientů léčených placebem.

V obou hodnoceních byl primárním cílovým ukazatelem účinnosti časově vážený součet rozdílů intenzity bolesti (*sum of pain intensity difference*, SPID) od výchozí hodnoty (měřeno na 11bodové numerické hodnotící stupnici, NRS) za 12 hodin (SPID12). Pacienti užívající přípravek Dzuveo měli průměrné skóre SPID12 vyšší než pacienti užívající placebo po břišní operaci (25,8 oproti 13,1,  $p < 0,001$ ) i po operaci hallux valgus (5,93 oproti –6,7,  $p = 0,005$ ).

V obou studiích byla povolena záchranná analgezie, přičemž ve skupině s placebem vyžadovalo záchrannou medikaci v důsledku nedostatečné analgezie větší procento pacientů (64,8 % břišní operace; 100 % operace hallux valgus) než ve skupině se sufentanilem (27,1 % břišní operace; 70,0 % operace hallux valgus). Nástup analgezie měřený na základě rozdílu intenzity bolesti od výchozího skóre byl u sufentanilu oproti placebu po první dávce větší ( $p < 0,05$ ) o 15 minut ve studii po břišní operaci a o 30 minut ve studii po operaci hallux valgus. Většina (> 90 %) zdravotnických pracovníků považovala přípravek Dzuveo za snadno použitelný.

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích činil průměrný počet dávek užitých během prvních 6 hodin podávání přípravku 2,8 tablety, přičemž v následujících 6 hodinách se přípravek podával méně často (průměr 1,7 tablety). Průměrný počet dávek přípravku Dzuveo podaný za 24 hodin činil 7,0 (210 mikrogramů/den). Pacienti, kteří měli jednu hodinu po zahájení léčby přípravkem Dzuveo vyšší intenzitu bolesti, vyžadovali častější opětovné podání dávky v porovnání s pacienty s nižším skóre intenzity bolesti jednu hodinu po zahájení léčby.

### *Respirační deprese*

Analgetické dávky sufentanilu vedly u některých pacientů v klinických studiích k tlumivým účinkům na dýchací systém, nicméně u žádného pacienta léčeného přípravkem Dzuveo nebylo nutné podání léku na zvrácení účinku opioidů (např. naloxonu).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Farmakokinetiku sufentanilu po podání přípravku Dzuveo lze popsat jako dvoukompartmentový model s absorpcí prvního řádu. Tato cesta podání vede k vyšší absolutní biologické dostupnosti než perorální podání (spolknutí) tím, že se obejde metabolizace enzymem 3A4 ve střevech a při prvním průchodu játry. Průměrná absolutní biologická dostupnost po jednorázovém sublingválním podání tablety sufentanilu v porovnání s jednodílnou intravenózní infuzí stejné dávky sufentanilu byla 53 %.

Ve studii prováděné s 15mikrogramovou sublingvální tabletou sufentanilu (stejná léková forma jako 30mikrogramová tableta) byla po perorálním podání (spolknutí) pozorována podstatně nižší biologická dostupnost, a sice 9 %. Bukální podání ukázalo zvýšenou biologickou dostupnost ve výši 78 %, když byly tablety umístěny před přední dolní zuby.

Maximálních koncentrací sufentanilu je dosaženo přibližně 60 minut po jednorázové dávce. Tato doba se zkracuje na přibližně 40 minut po opakovaném podávání jednou za hodinu. Když se přípravek Dzuveo podává každou hodinu, dosáhne se plazmatických koncentrací v ustáleném stavu pomocí 7 dávek. Distribuce

Centrální distribuční objem po intravenózní aplikaci sufentanilu je přibližně 14 litrů a distribuční

objem v ustáleném stavu je přibližně 350 litrů.

### Biotransformace

K biotransformaci dochází převážně v játrech a tenkém střevě. Sufentanil je u lidí metabolizován hlavně enzymovým systémem cytochromu P450-3A4 (viz bod 4.5). Sufentanil je rychle metabolizován na řadu neaktivních metabolitů, přičemž hlavními cestami eliminace jsou N- a O- dealkylace.

### Eliminace

U typického pacienta o hmotnosti 78,5 kg a ve věku 47 let je clearance první dávky přípravku Dzuveo 84,2 l/h. Clearance v ustáleném stavu je 129,3 l/h. Hmotnost a věk pacienta jsou hlavními kovariátami clearance.

Po jednorázovém podání přípravku Dzuveo byl pozorován průměrný poločas terminální fáze 13,4 hodiny (rozmezí 2,5 až 34,4 hodiny). Po vícero podáních byl pozorován delší průměrný terminální poločas 15,7 hodiny (rozmezí 2,4 až 42,7 hodiny) v důsledku vyšších plazmatických koncentrací sufentanilu dosažených po opakovaném podání dávky a díky možnosti kvantifikovat tyto koncentrace v průběhu delšího časového období.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Při podání přípravku Dzuveo je klinická doba trvání analgezie z velké míry určena spíše dobou, za kterou plazmatická koncentrace sufentanilu poklesne z  $C_{max}$  na 50 %  $C_{max}$  po ukončení podávání přípravku (kontext senzitivní poločas,  $CST_{1/2}$ ) nežli terminálním poločasem. Po buď jediné dávce, nebo vícero dávkách podávaných každou hodinu v průběhu 12 hodin zůstal medián  $CST_{1/2}$  na hodnotě 2,3 hodiny: sublingvální cesta podání tedy podstatně prodlužuje dobu trvání účinku spojenou s intravenózním podáním sufentanilu ( $CST_{1/2} = 0,1$  hodiny). Jak po jednorázovém, tak po opakovaném podání byly pozorovány podobné hodnoty  $CST_{1/2}$ , což prokazuje, že po opakovaném podání sublingvální tablety existuje předvídatelná a konzistentní doba trvání účinku.

Pacienti vyžadovali dávkování přípravku Dzuveo k udržení plazmatických koncentrací sufentanilu v průměru 40–50 pg/ml po 12 hodinách, a to bez ohledu na věk nebo index tělesné hmotnosti (BMI) či mírné až středně závažné poruchy funkce ledvin nebo jater.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Populační farmakokinetická analýza plazmatických koncentrací sufentanilu po podání přípravku Dzuveo neukázala funkci ledvin jako významnou kovariátu pro clearanci. Vzhledem k omezenému počtu studovaných pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin však je nutné přípravek Dzuveo používat u takových pacientů s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater*

Na základě populační farmakokinetické analýzy přípravku Dzuveo nebyla funkce jater určena jako významná kovariátu pro clearanci. Vzhledem k omezenému počtu pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater nemusel být detekován potenciální účinek dysfunkce jater jakožto kovariátu na clearanci. Proto je nutné přípravek Dzuveo používat u takových pacientů s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Pediatriká populace*

U pediatrikých pacientů neexistují o sufentanilu žádné farmakokinetické údaje.

#### *Starší pacienti*

Nebyly provedeny žádné speciální populační studie použití přípravku Dzuveo u starších pacientů. Populační farmakokinetická analýza přípravku Dzuveo ukázala vliv věku, kdy u starších pacientů (ve věku od 65 let) dochází k 18% snížení clearance.

#### Vliv BMI na dávkování

Populační farmakokinetická analýza, ve které byla jako kovariáta použita tělesná hmotnost, ukázala, že pacienti s vyšší hodnotou BMI užívali častější dávky přípravku.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Reprodukční toxicita

Byly provedeny studie vlivu na fertilitu a embryonální vývoj na samcích a samicích potkanů. Ve všech léčebných skupinách byla zaznamenána zvýšená mortalita.

Po ošetření samců byla pozorována nižší míra březosti, což naznačuje možný nežádoucí účinek na fertilitu samců. U samic, kterým byla podávána vysoká dávka, byla pozorována zvýšená resorpce plodu a snížená velikost vrhu, což naznačuje možnou fetotoxicitu pravděpodobně v důsledku toxicity pro matku.

#### Mutagenita

Amesův test neodhalil žádnou mutagenní aktivitu sufentanilu.

#### Kancerogenita

Studie kancerogenity nebyly se sufentanilem provedeny.

#### Místní snášenlivost

Byly provedeny dvě studie místní snášenlivosti sublingválních tablet sufentanilu na lících vacích u křečka. Z těchto studií se dospělo k závěru, že sublingvální tablety sufentanilu nemají žádný nebo mají minimální potenciál vyvolat místní podráždění.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E 421)  
Hydrogenfosforečnan vápenatý  
Hypromelosa  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Indigokarmín (E 132)  
Kyselina stearová  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a kyslíkem.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Dzuveo je balen v polypropylenovém jednodávkovém aplikátoru, který je balen do vícevrstvého sáčku z polyester/LDPE/Al/LDPE s absorberem kyslíku.

Přípravek Dzuveo bude k dispozici v krabicích s 5 a 10 kusy. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

##### Návod k použití jednodávkového aplikátoru (Single Dose Applicator, SDA)

Přípravek na jedno použití / nepoužívejte opakovaně

**Nepoužívejte, pokud je spoj sáčku porušený**

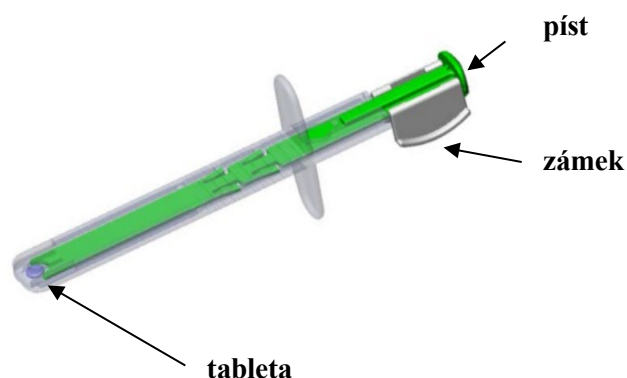
**Nepoužívejte, pokud je jednodávkový aplikátor (SDA) poškozený**

Poučte pacienta, aby tabletu nekousal ani nepolykal.

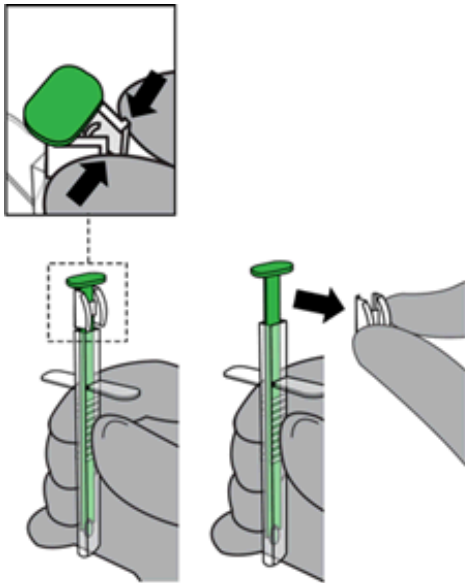
Poučte pacienta, aby po dobu 10 minut po podání tablety nejedl a nepil a omezil mluvení na minimum.

1. Když chcete lék podat, otevřete sáček roztržením v místě zářezu v jeho horní části. Sáček obsahuje jeden průhledný plastový SDA s jednou modře zbarvenou tabletou umístěnou ve špičce a sáček s absorberem kyslíku. Sáček s absorberem kyslíku je třeba zlikvidovat.

Obsah sáčku je zobrazen níže:



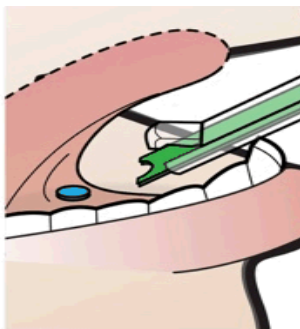
2. Sejměte bílý zámek ze zeleného pístu tím, že jeho strany stlačíte k sobě a oddělíte ho od pístu. Zámek zlikvidujte.



3. Řekněte pacientovi, aby se – pokud to jde – špičkou jazyka dotkl patra.
4. Opřete SDA lehce o pacientovy zuby nebo rty.
5. Umístěte špičku SDA pod jazyk a namiřte ji směrem ke spodině ústní. POZNÁMKA: Zamezte přímému kontaktu sliznice se špičkou SDA.



6. Stlačením zeleného pístu podejte pacientovi tabletu do sublingválního prostoru a umístění tablety zkontrolujte.



Jednodávkový aplikátor (SDA) musí být zlikvidován v souladu s postupy příslušného zdravotnického zařízení a místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoire Aguettant

1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francie.

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25 červen 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francie

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Dzuveo na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí spolu s příslušnou národní regulační autoritou dohodnout na obsahu a formátu edukačních materiálů, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Dzuveo uváděn na trh, všichni zdravotničtí pracovníci (tj. lékaři, lékárníci v nemocnici a zdravotní sestry), u kterých se očekává, že budou přípravek předepisovat/podávat, obdrželi příručku zdravotníka, v níž jsou uvedeny zásadní informace pro bezpečné a účinné použití přípravku Dzuveo včetně:

- způsobu použití prostředku (aplikátoru),
- minimálního dávkovacího intervalu (minimální interval mezi podáním tablet je jedna hodina), což je za účelem prevence/minimalizace důležitého zjištěného rizika respiračního útlumu a

důležitého potenciálního rizika předávkování,

- důležitých informací o možném respiračním útlumu / předávkování, které je nutné pacientům předat,
- podrobných pokynů, jak postupovat při předávkování / respiračním útlumu.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA S 5 NEBO 10 SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dzuveo 30 mikrogramů sublingvální tablety  
sufentanilum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna sublingvální tableta obsahuje sufentanilum 30 mikrogramů (ve formě sufentanili citras).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 x 1 sublingvální tableta v jednodávkovém aplikátoru.  
5 x 1 sublingvální tableta v jednodávkovém aplikátoru.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Sublingvální podání  
Určeno k podání pouze pomocí jednodávkového aplikátoru.  
Tabletu nekousejte ani nepolykejte.  
Minimální interval dávkování 1 hodina.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a kyslíkem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francie.

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### SÁČEK

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dzuveo 30 mikrogramů sublingvální tableta  
sufentanilum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje sufentanilum 30 mikrogramů (ve formě sufentanili citras).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 jednodávkový aplikátor obsahující 1 sublingvální tabletu.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Sublingvální podání  
Určeno k podání pouze pomocí jednodávkového aplikátoru.  
Přípravek podejte ihned po otevření sáčku.  
Tabletu nekousejte ani nepolykejte.  
Minimální interval dávkování 1 hodina.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a kyslíkem.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/18/1284/001  
EU/1/18/1284/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**JEDNODÁVKOVÝ APLIKÁTOR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Dzuveo 30 µg sublingvální tableta  
sufentanilum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Dzuveo 30 mikrogramů sublingvální tableta** sufentanilum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Dzuveo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dzuveo používat
3. Jak se přípravek Dzuveo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dzuveo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Dzuveo a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Dzuveo je sufentanil, který patří do skupiny silných léků proti bolesti zvaných opioidy.

Sufentanil se používá k léčbě náhlé středně silné až silné bolesti u dospělých v prostředí, kde je pacient pod dohledem lékaře, jako je nemocnice.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dzuveo používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Dzuveo**

- jestliže jste alergický(á) na sufentanil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte závažné plicní nebo dechové potíže.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Dzuveo se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Před léčbou informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže:

- trpíte jakýmkoli onemocněním či stavem, který ovlivňuje Vaše dýchání (například astma, sípot nebo dušnost). Protože přípravek Dzuveo může ovlivnit dýchání, bude Vám lékař nebo zdravotní sestra během léčby kontrolovat dýchání;
- máte poranění hlavy nebo nádor mozku;
- máte srdeční a oběhové problémy, zejména pomalou srdeční frekvenci, nepravidelný srdeční tep, nízký krevní objem nebo nízký krevní tlak;
- máte středně závažné až závažné jaterní potíže nebo závažné problémy s ledvinami, neboť tyto orgány ovlivňují způsob, jakým Vaše tělo rozkládá a vylučuje tento léčivý přípravek; máte abnormálně pomalou peristaltiku (pohyb) střev;
- máte onemocnění žlučníku nebo slinivky břišní;
- jste Vy nebo kdokoli z Vaší rodiny někdy zneužíval nebo byl závislý na alkoholu, na přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo na nelegálních drogách („závislost“);
- Jste kuřák (kuřačka);
- Jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Tento léčivý přípravek obsahuje sufentanil, což je opioid. Opakované užívání opioidů k léčbě bolesti může vést k tomu, že přípravek bude méně účinný (zvyknete si na něj). Může také vést ke vzniku závislosti a zneužívání, což může mít za následek život ohrožující předávkování. Pokud se obáváte, že se můžete stát na přípravku Dzuveo závislý(á), je důležité, abyste se poradil(a) se svým lékařem.

Porad'te se s lékařem BĚHEM užívání přípravku Dzuveo, pokud:

- Máte bolest nebo pociťujete zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgezie), což neodpovídá zvýšené dávce přípravku předepsané Vaším lékařem.

Co musíte vědět, než si vezmete Dzuveo:

Poruchy dýchání související se spánkem

- Přípravek Dzuveo může způsobit poruchy dýchání ve spánku, jako je spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxemie (nízká hladina kyslíku v krvi) související se spánkem. Příznaky mohou zahrnovat přerušované dýchání během spánku, noční probouzení způsobené dušností, potíže s udržením spánku (probouzení se) nebo nadměrnou ospalost během dne. Jestliže si Vy nebo jiná osoba takových příznaků všimnete, obraťte se na svého lékaře. Ten může zvážit snížení dávky.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Dzuveo se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Dzuveo**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména svého lékaře informujte, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:

- ketokonazol, který se používá k léčbě plísňových infekcí; tento léčivý přípravek může ovlivňovat způsob, jakým Vaše tělo sufentanil rozkládá;
- jakékoli léky, které u Vás mohou vyvolávat ospalost (mají sedativní účinek), jako jsou prášky na spaní, léčivé přípravky k léčbě úzkosti (např. benzodiazepiny), sedativa (léky na uklidnění) nebo jiné opioidní léčivé přípravky, neboť mohou zvýšit riziko závažných dechových obtíží, kómatu a mohou být život ohrožující;
- přípravky k léčbě deprese známé jako inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Tyto léky se nesmí užívat 2 týdny před nebo v tutéž dobu, kdy je podáván přípravek Dzuveo. Léky na léčbu deprese známé jako selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI). Užívání těchto léků ve stejné době jako přípravek Dzuveo se nedoporučuje.
- přípravky k léčbě epilepsie, bolesti nervového původu nebo úzkosti (gabapentin a pregabalin), protože mohou zvyšovat riziko předávkování opioidy, útlumu dýchání a mohou být život ohrožující.
- jiné léčivé přípravky, které se rovněž podávají sublingválně (tj. vloží se pod jazyk, kde se rozpustí), nebo léčivé přípravky, které účinkují v ústech (např. nystatin, tekutina nebo pastilky, které se drží v ústech a slouží k léčbě plísňové infekce), neboť jejich účinek na přípravek Dzuveo nebyl studován;
- pravidelně předepisovaný opioidní léčivý přípravek (např. morfin, kodein, fentanyl, hydromorfon, oxykodon);
- léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo anginy pectoris (bolest na hrudi) známé jako blokátory vápníkových kanálů nebo betablokátory, např. diltiazem a nifedipin.

### **Přípravek Dzuveo s alkoholem**

Nepijte alkohol během užívání přípravku Dzuveo. Může zvýšit riziko výskytu závažných dechových obtíží.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Dzuveo se nemá podávat během těhotenství nebo ženám, které jsou ve věku, kdy mohou

otěhotnět a které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Přípravek Dzuveo přechází do mateřského mléka a může vyvolávat nežádoucí účinky u kojeného dítěte. Kojení se během užívání přípravku Dzuveo nedoporučuje.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Dzuveo ovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, neboť může způsobit ospalost, závrať nebo poruchy vidění. Neříd'te ani neobsluhujte stroje, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků během léčby sufentanilem nebo po ní. Řídit a obsluhovat stroje byste měl(a) pouze v případě, že již od posledního podání přípravku Dzuveo uplynula dostatečná doba.

### **Přípravek Dzuveo obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Dzuveo používá**

Tento léčivý přípravek Vám musí podat lékař nebo zdravotní sestra pomocí jednodávkového zařízení pro podání. Tento přípravek si nebudete podávat sám/sama.

Přípravek Dzuveo se podává pouze v prostředí, kde je pacient pod dohledem lékaře, jako je nemocnice. Předepisuje jej pouze lékař, který má zkušenosti s používáním silných léků proti bolesti, jako je sufentanil, a zná účinky, které může mít tento přípravek na Váš organismus, zejména na dýchání (viz „Upozornění a opatření“ výše).

Doporučená dávka přípravku je maximálně jedna 30mikrogramová sublingvální tableta za hodinu. Sublingvální tabletu Vám podá zdravotnický pracovník pomocí jednodávkového aplikátoru na jedno použití. Aplikátor zdravotníkovi umožní umístit Vám jednu tabletu pod jazyk. Tableta se pod jazykem rozpustí a nemá se kousat ani polykat, protože pokud se tableta nenechá rozpustit pod jazykem, není v tišení bolesti účinná. Po dobu 10 minut po každé dávce byste neměl(a) jíst ani pít a také mluvit byste měl(a) co nejméně.

Po podání dávky nedostanete další dávku po dobu nejméně jedné hodiny. Maximální denní dávka je 720 mikrogramů (24 tablet za den).

Přípravek Dzuveo se nemá používat déle než 48 hodin.

Po podání zdravotní personál aplikátor náležitým způsobem zlikviduje.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Dzuveo, než jste měl(a)**

Příznaky předávkování zahrnují závažné dechové obtíže, jako je pomalé a mělké dýchání, ztrátu vědomí, extrémně nízký krevní tlak, kolaps a svalovou ztuhlost. Pokud se u Vás začnou rozvíjet tyto příznaky, okamžitě to sdělte lékaři nebo zdravotní sestře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Závažné nežádoucí účinky**

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou vážné dechové obtíže, jako je pomalé a mělké dýchání, které mohou dokonce vést k zástavě dechu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte svému

lékaři nebo zdravotní sestře.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10): nevolnost nebo pocit na zvracení, zvracení a celkový pocit horka.

**Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):**

- neschopnost spát nebo potíže se spaním, pocit úzkosti nebo zmatenosti, závratě;
- bolest hlavy, ospalost, pocit ospalosti;
- zvýšená srdeční frekvence, vysoký krevní tlak, nízký krevní tlak;
- nízká hladina kyslíku v krvi, bolest v dolní části krku, pomalé mělké dýchání;
- sucho v ústech, plynatost (větry), zácpa, porucha trávení nebo reflux (vracení žaludečního obsahu do jícnu);
- alergické reakce, svědění kůže;
- svalové záškuby a křeče;
- neschopnost vymočit se.
- Tento lék může rovněž způsobit změny počtu červených krvinek, bílých krvinek, hladiny vápníku, albuminu, draslíku a sodíku v krvi, což lze zjistit pouze pomocí krevních testů. Pokud podstupujete krevní test, ujistěte se, že Váš lékař ví, že tento léčivý přípravek užíváte.

**Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):**

- zápal plic, zarudnutí a zánět oka, zánět krku;
- tukové bulky pod kůží;
- neschopnost kontrolovat hladinu cukru v krvi (cukrovka), zvýšený cholesterol;
- pocit rozrušení, nedostatek zájmu nebo emocí, nedostatek energie, dezorientace, pocit nadšení, halucinace nebo vidění věcí, které neexistují, nervozita;
- problémy s koordinací svalových pohybů, svalové kontrakce, třes nebo nadměrné chvění, přehnané reflexní reakce, pálivý pocit, pocit na omdlení, abnormální pocit v kůži (brnění, mravenčení), celková necitlivost, únava, zapomnětlivost, migréna, tenzní bolesti hlavy;
- poruchy vidění, bolest oka;
- snížená srdeční frekvence, nepravidelný srdeční tep, angina pectoris nebo nepříjemné pocity na hrudníku;
- vysoký krevní tlak nebo nízký krevní tlak, když vstanete, zrudnutí kůže;
- pomalé nebo obtížné dýchání (i během spánku), krvácení z nosu, škytání;
- bolest na hrudi a dechové obtíže způsobené krevní sraženinou v plíci, tekutina v plicích, sípot;
- průjem, říhání, zánět výstelky žaludku neboli gastritida, nadýmání, reflux žaludeční kyseliny do jícnu, pocit na zvracení, bolest žaludku nebo nepříjemný pocit v žaludku;
- vznik puchýřů, nadměrné pocení, vyrážka, suchá kůže, necitlivost úst nebo obličeje;
- bolest zad, hrudníku nebo jiných částí těla, bolest končetin;
- potíže s močením, silně zapáchající moč, bolest při močení, selhání ledvin;
- otok, nepříjemné pocity v hrudi, zimnice a slabost (nedostatek energie).

Tento léčivý přípravek může rovněž způsobit změny počtu krevních destiček (které napomáhají srážení krve), hladiny hořčíku, bílkovin, cukru, tuků, fosfátů a plazmy v krvi, což lze zjistit pouze pomocí krevních testů. Pokud podstupujete krevní test, ujistěte se, že Váš lékař ví, že tento léčivý přípravek užíváte.

**Frekvence není známa (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):**

- závažné alergické reakce (anafylaktický šok), křeče (záchvaty), kóma, malá velikost zornice, zčervenání kůže;
- syndrom z vysazení léku, který může zahrnovat příznaky, jako je rozrušení (agitace), úzkost, bolesti svalů, nespavost, pocení a zívání.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Dzuveo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí. Váš lékař nebo zdravotní sestra zajistí, aby:

- se tento přípravek nepoužil po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za zkratkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce;
- byl přípravek uchováván v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a kyslíkem;
- se tento léčivý přípravek nepoužil, pokud vykazuje známky snížené jakosti.

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu. Váš poskytovatel zdravotní péče zlikviduje odpad v souladu s postupy nemocnice. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace Co přípravek Dzuveo obsahuje

- Léčivou látkou je sufentanilum. Jedna sublingvální tableta obsahuje sufentanilum 30 mikrogramů (ve formě sufentanili citras).
- Dalšími složkami jsou mannitol (E421), hydrogenfosforečnan vápenatý, hypromelosa, sodná sůl kroskarmelózy, indigokarmín (E132), kyselina stearová a magnesium-stearát.

### Jak přípravek Dzuveo vypadá a co obsahuje toto balení

Dzuveo je modře zbarvená, plochá sublingvální tableta se zaoblenými okraji. Měří v průměru 3 mm a je uzavřena v jednodávkovém aplikátoru (označeném [sublingual tablet]). Aplikátor s tabletou uvnitř je uzavřen ve sáčku.

Každý sáček obsahuje jeden aplikátor a jednu tabletu sufentanilu 30 mikrogramů. Jedno balení obsahuje buď 5, nebo 10 sáčků.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Laboratoire Aguettant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francie.

### Tato příbalová informace byla naposledy revidována

<----->

### Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

#### Návod k použití jednodávkového aplikátoru (Single Dose Applicator, SDA)

Přípravek na jedno použití / nepoužívejte opakovaně.

**Nepoužívejte, pokud je uzávěr sáčku porušený.**

**Nepoužívejte, pokud je jednodávkový aplikátor (SDA) poškozený.**

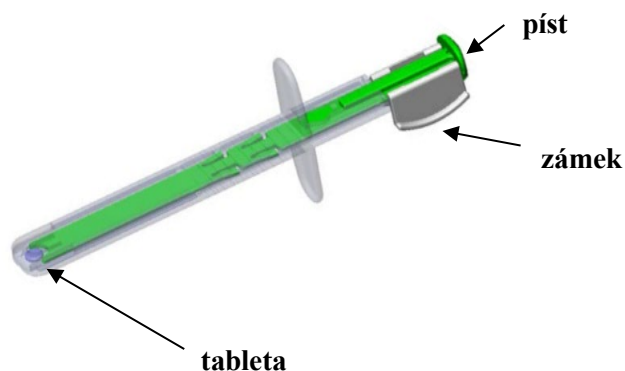
Poučte pacienta, aby tabletu nekousal ani nepolykal.

Poučte pacienta, aby po dobu 10 minut po podání tablety nejedl a nepil a omezil mluvení na minimum.

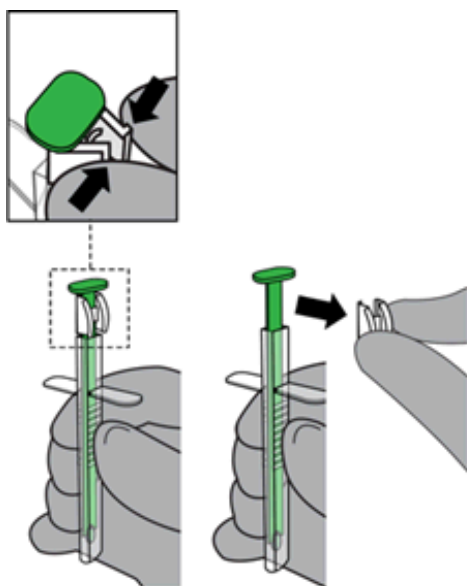


1. Když chcete lék podat, otevřete sáček roztržením v místě zářezu v jeho horní části. Sáček obsahuje jeden průhledný plastový SDA s jednou modře zbarvenou tabletou umístěnou ve špičce a sáček s absorbérem kyslíku. Sáček s absorbérem kyslíku je třeba zlikvidovat.

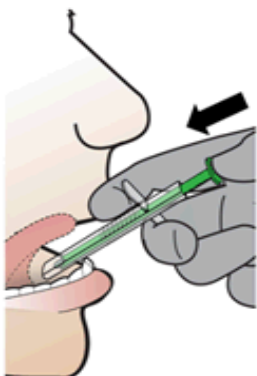
Obsah sáčku je zobrazen níže:



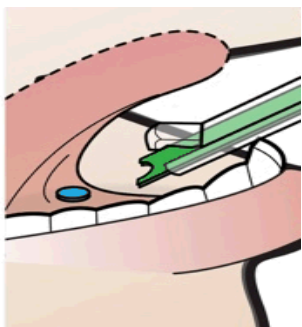
2. Sejměte bílý zámek ze zeleného pístu tím, že jeho strany stlačíte k sobě a oddělíte ho od pístu. Zámek zlikvidujte.



3. Řekněte pacientovi, aby se – pokud to jde – špičkou jazyka dotkl patra.
4. Opřete SDA lehce o pacientovy zuby nebo rty.
5. Umístěte špičku SDA pod jazyk a namiřte ji směrem ke spodině ústní. POZNÁMKA: Zamezte přímému kontaktu sliznice se špičkou SDA.



6. Stlačením zeleného pístu podejte pacientovi tabletu do sublingválního prostoru a umístění tablety zkontrolujte.



Jednodávkový aplikátor (SDA) musí být zlikvidován v souladu s postupy příslušného zdravotnického zařízení a místními požadavky.

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) sufentanilu, dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) je dobře známý jev a u žádného konkrétního opioidu nebylo prokázáno, že by nepůsobil OIH. Výbor PRAC zastává názor, že informace o přípravku všech přípravků obsahujících sufentanil má být aktualizována tak, aby obsahovala náležité upozornění týkající se charakteristik tohoto jevu a postupu v případě podezření na jeho výskyt. Navrhuje se proto aktualizace bodu 4.4 SmPC a bodu 2 příbalové informace.

Existuje řada důkazů a publikací, které ukazují na zvýšené riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí v důsledku současného užívání opioidů s gabapentinoidy. Tato interakce je považována za skupinový účinek všech opioidů. V informacích o přípravku je uvedeno odpovídající upozornění.

Z literárních zdrojů vyplývá, že opioidy na základě observačních a intervenčních studií představují rizikový faktor pro vznik centrální spánkové apnoe (CSA). Existují také důkazy, že opioidy zvyšují riziko CSA v závislosti na dávce a že tento účinek je po vysazení opioidů nebo snížení dávky vratný. Objevuje se stále víc publikací, které naznačují, že CSA lze považovat za skupinový účinek opioidů. Existuje pravděpodobná teorie, že opioidy působením na CNS ovlivňují dýchací cyklus. Informace o přípravku jsou odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Na závěr se navrhuje harmonizace bodu 4.4. SmPC a bodu 2 příbalové informace týkající se potenciálu zneužívání a tolerance u přípravků obsahujícími sufentanil.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se sufentanilu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících sufentanil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.