

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dzuveo 30 µg keelealune tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks keelealune tablett sisaldab 30 µg sufentaniili (tsitraadina). Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Keelealune tablett.

Sinine lamedapinnaline ümarate servadega tablett läbimõõduga 3 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dzuveo on näidustatud mõõduka kuni tugeva ägeda valu raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dzuveot tohib manustada ainult tervishoiutöötaja meditsiinilise jälgimise tingimustes. Meditsiinilise jälgimise tingimustes peavad olema kättesaadavad hüpoventilatsiooni tuvastamiseks ja raviks vajalikud seadmed ja vastava väljaõppega töötajad ning lisahapnik ja opioidiantagonistid, näiteks naloksoon. Dzuveo-ravi tohivad määrata ja ravimit patsientidele manustada ainult tervishoiutöötajad, kes on kogenud opioiddravis, eelkõige seoses opioidide kõrvaltoimetega, näiteks respiratoorse depressiooniga (vt lõik 4.4).

Annustamine

Dzuveot turustatakse üheannuselises ühekorraaplikaatoris ja seda manustab patsiendile tervishoiutöötaja vastavalt patsiendi vajadusele, kuid mitte rohkem kui kord tunni jooksul, st maksimumannus on 720 µg ööpäevas. Uuringutes vajasisid tund aega pärast sufentaniilravi alustamist tugevama valuga patsiendid sagedamat kordusannust kui patsiendid, kelle valu intensiivsuse skoor oli ühe tunni möödudes väiksem.

Dzuveot ei tohi kasutada kauem kui 48 tundi.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annust spetsiaalselt kohandada vaja, kuid eakaid patsiente tuleb siiski hoolikalt jälgida sufentaniili kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Maksa- või neerukahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega või raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõik 4.4) tuleb sufentaniili manustada ettevaatlikult.

Lapsed

Sufentaniili ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõendatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult keelealuseks kasutamiseks.

Dzueot peab manustama tervishoiutöötaja üheannuselise ühekorraaplikaatorist (vt lõik 6.6). Tervishoiutöötaja asetab tableti aplikaatori abil patsiendi keele alla vastavalt patsiendi vajadusele ja soovile ning annustamiskordade intervalliga vähemalt 1 tund.

Manustatud tabletil tuleb lasta keele all lahustuda ning seda ei tohi närida ega alla neelata. Allaneelamisel on Dzueo suukaudne biosaadavus ainult 9%, mille tõttu on annus subterapeutiline. Pärast sufentaniili iga 30 µg keelealuse tableti manustamist ei tohi patsiendid 10 minutit süüa ega juua ning peavad hoiduma rääkimisest. Liigse suukuivuse korral võib patsientidele anda jääkuubikuid. Tableti teavad lahustumatud abiained võivad pärast tableti lahustumist jääda suhu; see on normaalne ega tähenda, et sufentaniil ei ole tabletist imendunud.

Dzueo keelealuse tableti ja aplikaatori käsitlemise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes. Raske respiratoorne depressioon või kopsufunktsiooni häired.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Respiratoorne depressioon

Sufentaniil võib põhjustada respiratoorset depressiooni, mille raskus sõltub annusest. Sufentaniili respiratoorseid toimeid tuleb hinnata kliinilise jälgimisega, näiteks kontrollides hingamissagedust, sedatsioonitaset ja hapnikuküllastust. Suurema riskiga on patsiendid, kellel on hingamisfunktsiooni kahjustus või vähenenud reservmaht. Sufentaniilist tingitud respiratoorset depressiooni on võimalik reverseerida opioidi antagonistidega. Vaja võib olla antagonistide korduva manustamisega, sest respiratoorne depressioon võib kesta antagonistide toimest kauem (vt lõik 4.9).

Risk rahustite (nt bensodiasepiinid) või sarnaste ravimite samaaegsel kasutamisel

Sufentaniili samaaegne kasutamine rahustitega (nt bensodiasepiinid) või sarnaste ravimitega võib põhjustada sedatsiooni, respiratoorset depressiooni, koomat ja surma. Nende riskide tõttu tohib sufentaniilravi nende rahustitega samaaegselt määrata ainult alterantiivsete ravivalikuteta patsientidele või kui sufentaniili kasutatakse erakorralises olukorras.

Koljusisene rõhk

Sufentaniili tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes võivad olla eriti vastuvõtlikud hüperkarnia tserebraalsele toimele, nt patsientidel, kellel esineb koljusisese rõhu tõusu või teadvushäirete nähte. Sufentaniil võib varjata peatraumaga patsientide kliinilist seisundit. Sufentaniili tuleb kasutada ajukasvajatega patsientidel ettevaatlikult.

Kardiovaskulaarne toime

Sufentaniil võib tekitada bradükardiat. Seetõttu tuleb seda kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on või on olnud bradüarütmia.

Sufentaniil võib põhjustada hüpotensiooni, eriti hüpovoleemiaga patsientidel. Stabiilse arteriaalse rõhu säilitamiseks tuleb võtta asjakohased meetmed.

Maksa- või neerufunktsiooni kahjustus

Sufentaniil metaboliseerub peamiselt maksas ning eritub uriini ja roojaga. Raske maksa- või neerukahjustusega patsientidel võib toime kestus pikeneda. Sufentaniili kasutamise kohta nendel patsientidel on vähe andmeid. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega või raske neerukahjustusega

patsiente tuleb hoolikalt jälgida sufentaniili üleannustuse sümptomite suhtes (vt lõik 4.9).

Taluvus ja opioidide tarvitamise häire (kuritarvitamine ja sõltuvus)

Opioidide korduval manustamisel võivad tekkida tolerantsus, füüsiline ja psühholoogiline sõltuvus ning opioidikasutamise häire (*opioid use disorder*, OUD).

Dzuevo kuritarvitamine või tahtlik väärarvitamine võib põhjustada üleannustamist ja/või surma. Risk OUD tekkeks on suurem neil patsientidel, kellel on isiklikus või perekondlikus anamneesis (vanemad või õed-vennad) ainete kasutamise häire (sh alkoholitarvitamise häire), kes on käesolevalt tubakakasutajad või kellel on isiklikus anamneesis teisi vaimse tervise häireid (nt raske depressioon, ärevus- ja isiksushäired).

Patsientide puhul on vaja märgata ravimit otsiva käitumise märke (nt liiga varane retsepti uuendamise taotlemine). See hõlmab kooskasutatavate opioidide ja selliste psühhoaktiivsete ravimite nagu bensodiasepiini üle vaatamist. Patsientidel, kellel ilmnevad opioidide tarvitamisest tingitud tervisehäirete nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda konsultatsiooni sõltuvusravi spetsialistiga.

Toime seedetraktil

Sufentaniil on μ -opioidireseptorite agonist ja võib seega aeglustada seedetrakti motoorikat. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik sufentaniili kasutamisel iileuse tekkeriskiga patsientidel.

Sufentaniil on μ -opioidireseptorite agonist ja võib seega põhjustada Oddi sfinkteri spasme. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik sufentaniili kasutamisel patsientidel, kellel on sapiteede haigus, sh äge pankreatiit.

Opioidide põhjustatud hüperalgeesia

Nagu teistegi opioidide puhul, tuleb ebapiisava valuvaigistava toime korral pärast sufentaniili annuse suurendamist kaaluda opioididest põhjustatud hüperalgeesia võimalust. Näidustatud võib olla sufentaniili annuse vähendamine või sufentanüülravi lõpetamine või ravi ümberhindamine.

Unega seotud hingamishäired

Opioidid võivad põhjustada unega seotud hingamishäireid, sh tsentraalset uneapnoed ja unega seotud hüpokseemiat. Opioidide kasutamine suurendab tsentraalse uneapnoe tekkeriski annusest sõltuvalt. Tsentraalse uneapnoega patsientidel tuleb kaaluda opioidide koguannuse vähendamist.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime tsütokroom P450 3A4 ensüümiga

Sufentaniil metaboliseerub peamiselt inimese tsütokroom P450 3A4 ensüümi toimel. Ketokonasool on tugev CYP3A4 inhibiitor ja võib oluliselt suurendada keelealuse sufentaniili süsteemset ekspositsiooni (maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) suurenemine 19%, toimeainega üldise ekspositsiooni (AUC) suurenemine 77%) ning pikendada maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aega 41% võrra. Välistada ei saa sarnaseid toimeid teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ritonaviir). Suurenenud ekspositsiooniga seonduvaid mis tahes muutusi efektiivsuses/talutavuses kompenseeritakse praktikas annustamiskordade intervalli pikendamisega (vt lõik 4.2).

Koostoime kaltsiumikanali blokaatorite ja/või beetablokaatoritega

Sufentaniiliga seostatava bradükardia ja hüpotensiooni esinemissagedus ja raskus võib olla suurem

patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi kaltsiumikanali blokaatorite ja/või beetablokaatoritega.

Sufentaniili tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes kasutavad samaaegselt neid ravimeid, ning neid tuleb hoolikalt jälgida.

Kesknärvisüsteemi depressandid

Samaaegne kasutamine kesknärvisüsteemi depressantide, sh barbituraatide, bensodiasepiinide, neuroleptikumide või muude opioididega, halogeengaaside või muude mitteselektiivsete kesknärvisüsteemi depressantidega (nt alkohol) võib tugevdada respiratoorset depressiooni. Opioidide ja gabapentinoide (gabapentiin ja pregabaliin) samaaegne kasutamine suurendab opioidide üleannustamise, respiratoorse depressiooni ja surma riski.

Sufentaniilravi kaalutlemisel patsiendil, kes võtab kesknärvisüsteemi depressanti, tuleb hinnata kesknärvisüsteemi depressandi kasutamise kestust ja patsiendi ravivastust, sealhulgas kesknärvisüsteemi depressiooni suhtes tekkinud tolerantsuse määra. Kui otsustatakse kasutada sufentaniili, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning kaalutleda samaaegselt kasutatava kesknärvisüsteemi depressandi annuse vähendamist.

Serotonergilised ained

Sufentaniili koosmanustamine serotonergilise ainega, nagu selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d), serotoniini norepinefriini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d) või monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI), võivad suurendada serotoniini sündroomi riski, mis võib olla eluohtlik seisund. Monoamiini oksüdaasi inhibiitoreid ei tohi võtta 2 nädalat enne Dzuveo't või Dzuveo'ga samal ajal.

Muu

Koostoimeid muude keealuste ravimitega või ravimitega, mis peavad suuõõnes lahustuma/toimima, ei ole uuritud ja samaaegset manustamist tuleb vältida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sufentaniili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Loomkatsed on tõendanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Sufentaniili ei tohi kasutada raseduse ajal, sest see läbib platsenta ning loote hingamiskeskus on opiaatide suhtes tundlik. Kui emale manustatakse sel ajal sufentaniili, peab olema võimalik kasutada lapsel antidooti. Pikaajaline sufentaniilravi võib vastsündinul põhjustada võõrutusnähte.

Sufentaniili kasutamine ei ole soovitatav raseduse ajal ega rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutavatel fertiilsetel naistel.

Imetamine

Sufentaniil eritub inimese rinnapiima koguses, mis tõenäoliselt tekitab toimet vastsündinule/imikule. Sõltuvalt imetamise kasulikkusest lapsele ja ravi kasulikkusest naisele tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või katkestada sufentaniilravi või sufentaniilravi mitte alustada.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed sufentaniili toime kohta fertiilsusele. Rottidel tehtud katsetes on täheldatud fertiilsuse vähenemist ja embrüote suuremat suremust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sufentaniil mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidele tuleb soovitada mitte juhtida autot ega töötada masinatega, kui neil esineb sufentaniilravi ajal või järel unisust, peapööritust või nägemishäireid. Patsiendid tohivad autot juhtida ja käsitleda masinaid alles siis, kui sufentaniili viimasest manustamisest on möödunud piisavalt aega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sufentaniili kõige raskem kõrvaltoime on respiratoorne depressioon, mille esinemissagedus oli sufentaniili kliinilistes uuringutes 0,6%.

Sufentaniili sisaldavate ravimite kliiniliste uuringute tulemuste ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed iiveldus, oksendamise ja püreeksia (esinemissagedus $\geq 1/10$) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud muude sufentaniili sisaldavate ravimite kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt.

Väga sage	$\geq 1/10$
Sage	$\geq 1/100$ kuni $< 1/10$
Aeg-ajalt	$\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$
Harv	$\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$
Väga harv	$< 1/10\ 000$
Teadmata	Ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			Bronhiit Nakkuslik konjunktiviit Farüngiit	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Lipoom	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia Leukotsütoos	Trombotsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus		Anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpokaltseemia Hüpoalbumineemia Hüpokaleemia Hüponatreemia	Hüpomagneseemia Hüpoproteineemia Hüperkaleemia Melliitdiabeet Hüperglükeemia Hüperlipideemia Hüpofosfateemia Hüpovoleemia	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Psühhiaatrilised häired		Unetus Ärevus Segasusseisund	Rahutus Apaatia Dissotsiatiiivsed häired Orientatsioonikaotus Eufooria Hallutsinatsioonid Vaimse seisundi muutused Närvilisus	
Närvisüsteemi häired		Peavalu Peapööritus Unisus Sedatsioon	Värisemine Ataksia Düstoonia Hüperrefleksia Värisemine Põletustunne Presüünkoop Paresteesia Hüpoesteesia Letargia Mäluhäired Migreen Pingepeavalu	Konvulsioonid Kooma
Silma kahjustused			Silmavalu Nägemishäired	Mioos
Südame häired		Tahhükardia Siinustahhükardia	Bradükardia Stenokardia Kodade virvendus Ventrikulaarsed ekstrasüstolid	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertensioon	Ortostaatiline hüpertensioon Õhetus Diastoolne hüpotensioon Ortostaatiline hüpotensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hüpoksia Neelu- kõrivalu Respiratoorne depressioon	Bradüpnöe Ninaverejooks Luksumine Apnoe Atelektaas Hüpoventilatsioon Kopsuembolia Kopsuturse Respiratoorne distress Hingamispuudulikkus Vilistav hingamine	Hingamisseisak

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Kõhukinnisus Düspepsia Kõhupuhitus Suukuivus	Kõhulahtisus Rõhitised Öökimine Ebamugavustunne kõhus Gaaside kogunemine Ülakõhuvalu Ebamugavustunne ülakõhus Gastriit Mao ja söögitoru reflukshaigus Oraalne hüpesteesia	
Maksa ja sapiteede häired			Hüperbilirubineemia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Kihelus	Liighigistamine Näopiirkonna hüpesteesia Üldine kihelus Villid Lööve Nahakuivus	Erüteem
Lihase-skeleti ja sidekoe kahjustused		Lihasespasmid Lihasetõmbused	Seljavalu Lihase-skeetivalu Rindkere lihase- skeetivalu Jäsemevalu	
Neerude ja kuseteede häired		Uriiniretentsioon	Urineerimistakistus Oliguuria Neerupuudulikkus Kuseteede valu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia		Kuumatunne Väsimus Asteenial	Ravimi äräjätusündroom
			Külmavärinad Lokaalne turse Mittetekardiaalne rindkerevalu Ebamugavustunne rindkeres	

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Uuringud		Hapnikuküllastuse langus Kehatemperatuuri tõus	Vererõhu tõus Hingamissageduse vähenemine Vere glükoosisalduse suurenemine Vere bilirubiinisalduse suurenemine Uriinierituse vähenemine Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Vere ureeasisalduse suurenemine Normist erinev T-sakk elektrokardiogrammis Normist erinev elektrokardiogramm Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine Normist erinevad maksafunktsiooni näitajad	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Operatsioonijärgne aneemia	Protseduuriaegne iiveldus Operatsioonijärgne iileus Protseduuriaegne oksendamine Seedetrakti stooma tüsistus Protseduuriaegne valu	

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tunnused ja sümptomid

Sufentaniili üleannustamine võimendab ravimi farmakoloogilist toimet. Kliinilise seisundi määrab olenevalt individuaalsest tundlikkusest respiratoorse depressiooni raskus (hüpoventilatsioonist kuni hingamisseisakuni). Muud sümptomid võivad olla näiteks teadvuskaotus, kooma, kardiovaskulaarne šokk ja lihasejäikus.

Ravi

Üleannustamise ravi peab keskendumisele μ -opioidireseptorite agonismi sümptomite ravile, mis hõlmab hapniku manustamist. Peatähelepanu tuleb pöörata hingamisteede obstruktsioonile ja abistava või juhitava ventilatsiooni vajadusele.

Respiratoorse depressiooni korral tuleb manustada opioidiantagonisti (nt naloksooni). See ei välista vahetumaid vastumeetmeid. Tuleb arvestada, et opioidiantagonisti toimeaege on lühem kui sufentaniilil. Sel juhul tohib opioidiantagonisti manustada korduvalt või infusiooniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: anesteetikumid, opioidanesteetikumid, ATC-kood: N01AH03.

Toimemehhanism

Sufentaniil on tugevatoimeline sünteetiline opioid, mis seondub väga selektiivselt μ -opioidireseptoritega. Sufentaniil on μ -opioidireseptorite täielik agonist. Sufentaniil ei tekita histamiini vabastamist. Kõiki sufentaniili toimeid on võimalik otsekohe ja täielikult blokeerida spetsiifilise antagonistiga, nt naloksooni manustamisega.

Primaarne farmakodünaamiline toime

Analgeesia

Sufentaniili tekitatavat valuvaigistavat toimet vahendab eeldatavasti μ -opioidireseptorite aktiveerumine kesknärvisüsteemis, mis muudab nii valu tajumise kui sellele reageerimise protsesse. Inimesel on ravimi toime 7...10 korda tugevam kui fentanüülil ja 500...1000 korda tugevam kui morfiinil (suukaudne). Sufentaniili suur lipofiilsus võimaldab keelealust manustamist, millega saavutatakse analgeetilise toime kiire algus.

Sekundaarsed farmakodünaamilised toimed

Respiratoorne depressioon

Sufentaniil võib põhjustada respiratoorset depressiooni (vt lõik 4.4) ning supresseerib kõharefleksi.

Muud kesknärvisüsteemile avalduvad toimed

Intravenoosselt manustatud sufentaniili suured annused põhjustavad teadaolevalt lihasejäikust, tõenäoliselt mustainele ja juttkehale avalduva toime tõttu. Hüpnootilist toimet tõendab EEG muutumine.

Toime seedetraktile

Sufentaniili analgeetiline plasmakontsentratsioon võib kemoretseptorite käivitustsooni ärrituse tõttu tekitada iiveldust ja oksendamist.

Sufentaniili toime seedetraktile hõlmab soolemotoorika aeglustumist, sekretsiooni vähenemist ja seedetrakti sulgurlihaste toonuse suurenemist (kuni spasmideni) (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarne toime

Intravenoosselt manustatud sufentaniili väikesed annused, mida seostatakse tõenäolise vagaalse (kolinergilise) toimega, põhjustavad kergelt bradükardiat ja süsteemse vaskulaarse resistentsuse mõningast vähenemist, ilma vererõhku oluliselt vähendamata (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarse stabiilsuse tagab ka minimaalne toime südame eelkoormusele, südame voolukiirusele ja südamelihase hapnikutarbele. Sufentaniili otsest toimet südamelihase funktsioonile ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Analgeesia

Dzuevo efektiivsust hinnati kahes topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, milles osales 221 mõõduka kuni tugeva ägeda operatsioonijärgse valu patsienti (valu intensiivsuse skoor ≥ 4 skaalal 0...10) pärast kõhuõõneoperatsiooni (patsiente jälgiti kuni 48 tundi) või ortopeedilist (väljapöörd-suurvarba) operatsiooni (patsiente jälgiti kuni 12 tundi). 221 patsiendist kasutasid 147 patsienti aktiivravi ja 74 patsienti platseebot. Patsientide seas oli rohkem naisi (63%), keskmine vanus oli 41 aastat (vahemik 18...74 a) ja kehamassiindeks vahemikus 15,8...53,5 kg/m²; osalejad olid valdavalt euroopiidsed (69%) ja mustanahalised (21%). Keskmine (keskmise standardviga) valu intensiivsuse algskoor oli 12-tunnises väljapöörd-suurvarba operatsiooni uuringus sufentaniiliga ravitud patsientidel 6,48 (0,21) ja platseeborühma patsientidel 5,98 (0,30). Kõhuõõneoperatsiooni uuringus oli keskmine valu intensiivsuse algskoor sufentaniiliga ravitud patsientidel 5,61 (0,13) ja platseeborühma patsientidel 5,48 (0,18).

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsusnäitaja 12 tunni jooksul eri hetkedel (11-punktilisel arvulisel skaalal) mõõdetud valu intensiivsuse skooride erinevuste (võrreldes algskooridega) summa (SPID12). Dzuevo kasutanud patsientide keskmine SPID12-skoor oli suurem kui platseeborühma patsientidel nii kõhuõõneoperatsiooni uuringus (25,8 vs. 13,1; $p < 0,001$) kui ka väljapöörd-suurvarba operatsiooni uuringus (5,93 vs. -6,7; $p = 0,005$).

Päästeanalgeesia oli mõlemas uuringus lubatud ja patsiente, kes vajasisid ebapiisava analgeesia tõttu päästeravimit, oli rohkem platseeborühmas (kõhuõõneoperatsiooni uuringus 64,8%, väljapöörd-suurvarba operatsiooni uuringus 100%) kui sufentaniilirühmas (kõhuõõneoperatsiooni uuringus 27,1%, väljapöörd-suurvarba operatsiooni uuringus 70,0%). Analgeetiline toime algus oli kiirem sufentaniili kui platseeboga ($p < 0,05$) hinnatuna valu intensiivsuse skooride erinevuse põhjal algskooridest 15 minutit pärast esimest annust kõhuõõneoperatsiooni uuringus ja 30 minutit pärast esimest annust väljapöörd-suurvarba operatsiooni uuringus. Enamik (> 90%) tervishoiutöötajaid leidis, et Dzuevo on lihtne kasutada.

Kahes platseebokontrolliga kliinilises uuringus oli 6 esimesel annustamistunnil keskmine annuste arv 2,8 tabletti ning järgneval 6 tunnil manustati Dzuevo harvem (keskmiselt 1,7 tabletti). 24 tunni vältel manustati keskmiselt 7,0 Dzuevo annust (210 µg ööpäevas). Patsiendid, kellel oli tund aega pärast Dzuevo-ravi alustamist tugevam valu, vajasisid sagedamat kordusannustamist kui patsiendid, kelle valu intensiivsuse skoor oli ühe tunni möödudes väiksem.

Respiratoorne depressioon

Sufentaniili analgeetilised annused põhjustasid kliinilistes uuringutes mõnel patsiendil respiratoorset depressiooni, kuid ükski Dzuevo kasutanud patsient ei vajanud opioidiantagonisti (nt naloksooni).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sufentaniili farmakokineetikat pärast Dzuevo keelealust manustamist võib kirjeldada kui esmase imendumisega kahekambriilist mudelit. See manustamistee annab tulemuseks suurema absoluutse biosaadavuse kui suukaudsel manustamisel (neelamisel), vältides soolesisest ning esmase maksapassaaži 3A4 ensüümi metabolismi. Keskmine absoluutne biosaadavus pärast sufentaniilitableti ühekordset keelealust manustamist võrreldes samas annuses sufentaniili üheminutilise intravenoosse infusiooniga oli 53%.

15 µg keelealuse sufentaniilitableti (sama ravimvorm kui 30 µg tabletil) uuringus täheldati oluliselt väiksemat biosaadavust (9%) pärast suukaudset manustamist (neelamine). Bukaalsel manustamisel täheldati, et tablettide asetamisel alumiste esihammaste ette suurenes biosaadavus 78%-ni.

Sufentaniili maksimumkontsentratsioon saabub ligikaudu 60 minutit pärast ühekordse annuse manustamist; pärast korduvat annustamist kord tunnis väheneb see aeg ligikaudu 40 minutile. Dzuevo manustamisel kord tunnis saabub püsikontsentratsioon plasmas pärast 7 annust.

Jaotumine

Keskne jaotusruumala pärast sufentaniili intravenooset manustamist on ligikaudu 14 liitrit ning püsikontsentratsiooni jaotusruumala on ligikaudu 350 liitrit.

Biotransformatsioon

Biotransformatsioon toimub peamiselt maksas ja peensooles. Inimestel metaboliseerib sufentaniili peamiselt tsütokroom P450 3A4 ensüümsüsteem (vt lõik 4.5). Sufentaniil metaboliseerub kiiresti mitmeks inaktiivseks metaboliidiks, kusjuures peamised eritumisteed on oksüdatiivne N- ja O-dealkülatsioon.

Eritumine

Dzuevo esimese annuse kliirens on tüüpilisel 47-aastaselt 78,5 kg patsiendil 84,2 l/h. Kliirens püsikontsentratsiooni faasis on 129,3 l/h. Kliirensi kaasmuutujad on patsiendi kehamass ja vanus.

Pärast ühekordset Dzuevo manustamist oli keskmine terminaalne poolväärtusaeg 13,4 h (vahemik 2,5...34,4 h). Pärast mitmekordset manustamist täheldati pikemat keskmist terminaalset poolväärtusaega 15,7 h (vahemik 2,4...42,7 h), mida seostati sufentaniili korduval annustamisel saavutatud suurema plasmakontsentratsiooniga ja sellega, et neid kontsentratsioone mõõdeti pikema aja vältel.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Dzuevo manustamisel sõltub analgeesia kliiniline kestus suuresti ajast, kui kiiresti väheneb sufentaniili plasmakontsentratsioon C_{max} -väärtuselt väärtusele C_{max} 50% pärast annustamise lõpetamist (nn kontekstitundlik poolväärtusaeg, $CST_{1/2}$), mitte niivõrd terminaalset poolväärtusajast. Pärast ühekordset annust või 12 tunni vältel kord tunnis manustatud mitut annust oli mediaanne $CST_{1/2}$ 2,3 h; seega pikendab keelealune manustamine oluliselt toime kestust võrreldes sufentaniili intravenoosse manustamisega ($CST_{1/2}$ 0,1 h). Sarnaseid $CST_{1/2}$ väärtusi täheldati pärast nii ühekordset kui ka korduvat manustamist, mis tähendab, et pärast keelealuse tableti mitmekordset manustamist on toime kestus prognoosiv ja järjepidev.

Patsiendile vastavalt vajadusele manustamisel oli sufentaniili plasmakontsentratsioon 12 tunni järel keskmiselt vahemikus 40...50 pg/ml, mida ei mõjutanud vanus, kehamassiindeks (BMI) ega kerge kuni mõõdukas neeru- või maksakahjustus.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist, milles uuriti sufentaniili plasmakontsentratsiooni pärast Dzuevo kasutamist, nähtus, et neerufunktsioon ei ole kliirensi oluline kaasmuutuja. Et raske neerukahjustusega patsientide arv uuringutes oli väike, tuleb Dzuevot nendel patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist Dzuevoga nähtus, et maksafunktsioon ei ole kliirensi oluline kaasmuutuja. Et mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide arv uuringutes oli väike, võis maksafunktsiooni võimalik mõju kliirensi kaasmuutujana jääda tuvastamata. Seetõttu tuleb Dzuevot nendel patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

Lapsed

Sufentaniili kasutamise kohta lastel farmakokineetilised andmed puuduvad.

Eakad

Dzuevoga ei ole toimunud eakate patsientide eriuuringut. Populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist

Dzuveoga nähtus, et vanus mõjutab kliirensit – eakatel (üle 65 a) oli kliirens 18% väiksem.

Keahamassiindeksi mõju annustamisele

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, milles kaasmuutuja oli kehamass, näitas, et suurema kehamassiindeksiga patsiendid vajasid sagedamat annustamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktiivtoksilisus

Fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringud tehti isastel ja emastel rottidel. Suremuse suurenemist täheldati kõigis ravirühmades.

Pärast isasloomade ravi täheldati tiinestumismäära vähenemist, mis viitab isasloomade fertiilsuse võimalikule kahjustumisele. Emasloomadele suurte annuste manustamisel täheldati suuremat loodete resorptsiooni ja pesakonna suuruse vähenemist, mis viitab võimalikule embrüotoksilisusele, tõenäoliselt toksilisuse tõttu emasloomale.

Mutageensus

Amesi testiga ei tuvastatud sufentaniili mutageenset toimet.

Kartsinogeensus

Sufentaniili kartsinogeensusuuringuid ei ole toimunud. Lokaalne talutavus
Sufentaniili keelealuste tablettidega toimus kaks lokaalse talutavuse uuringut (hamstri põsetaskus). Uuringutest järeldati, et sufentaniili keelealune tablett ei põhjusta võimalikku lokaalset ärritust või see on minimaalne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E 421)
Kaltsiumvesinikfosfaat
Hüpromelloos
Naatriumkroskarmelloos
Indigokarmiin (E 132)
Steariinhape
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse ja hapniku eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Dzuveot turustatakse üheannuselises polüpropüleenist aplikaatoris, mis on pakendatud kotikesse

(polüesterkile/LDPE/alumiiniumfoolium/LDPE) koos hapnikuabsorbendiga. Dzuveot turustatakse 5 ja 10 kotikest sisaldavates karpides. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üheannuselise aplikaatori kasutusjuhend

Üksikannus / mitte korduskasutada.

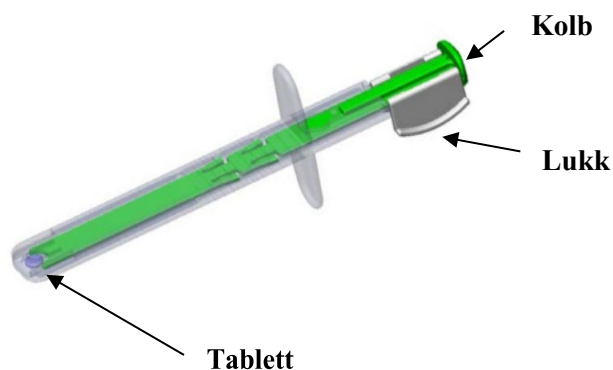
Mitte kasutada, kui kotikese pitser on eelnevalt avatud.

Mitte kasutada, kui üheannuseline aplikaator on kahjustatud.

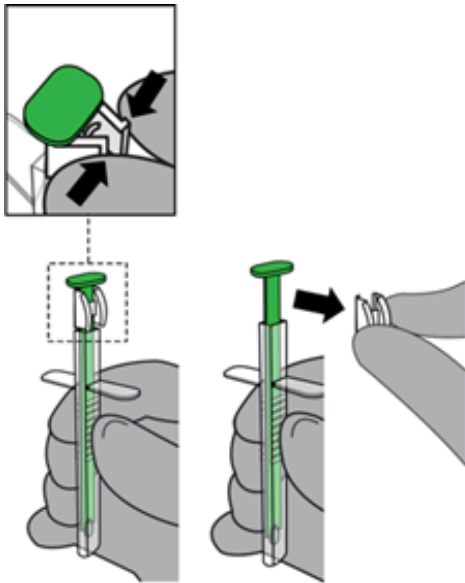
Öelge patsiendile, et tabletti ei tohi närida ega alla neelata.

Öelge patsiendile, et 10 minutit pärast tableti manustamist ei tohi süüa ega juua ning soovitatav on vältida rääkimist.

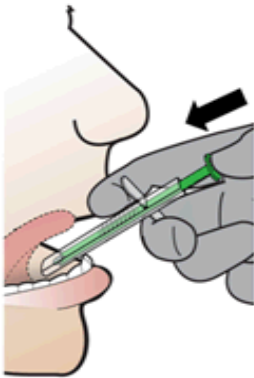
1. Kui patsient on ravimi manustamiseks valmis, rebige kotike sälgu kohalt täies ulatuses lahti. Kotike sisaldab ühte läbipaistvast plastist üheannuselist aplikaatorit, mille otsas on üks sinine tablett, ning hapnikuabsorberit. Hapnikuabsorber tuleb ära visata. Kotikese sisu:



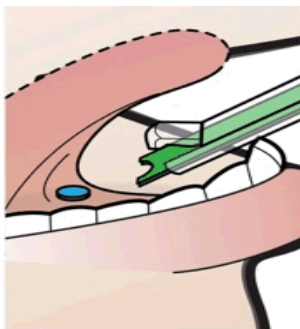
2. Eemaldage roheliselt kolvilt valge lukk, surudes luku küljed kokku ja eemaldades selle kolvi küljest. Visake lukk ära.



3. Paluge patsiendil tõsta keel vastu suulage, kui võimalik.
4. Toetage üheannuseline aplikaator kergelt vastu patsiendi hambaid või huuli.
5. Asetage üheannuselise aplikaatori ots keele alla ja suunake see patsiendi suupõhja poole. NB! Vältige üheannuselise aplikaatori otsa vahetut kokkupuudet suu limaskestaga.



6. Vajutage roheline kolb alla, mis asetab tableti patsiendi keele alla, ja veenduge, et tablett on õiges kohas.



Üheannuseline aplikaator tuleb hävitada vastavalt asutusesisesele korrale ja kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming

69007 Lyon
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25 juuni 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Dzuveo turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja leppima riikliku pädeva asutusega kokku teabematerjali sisu ja vormi, sealhulgas teabevahendid, jaotamise korra ja programmi kõik muud aspektid.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Dzuveot turustatakse, varustatakse kõik ravimit eeldatavalt määravad / patsientidele manustavad tervishoiutöötajad (st arstid, haiglaapteekrid ja meditsiiniõed) tervishoiutöötajate juhendiga, mis sisaldab olulist teavet Dzuveo ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks, sealhulgas järgmist:

- seadme kasutusjuhend;
- teave, et iga keelealuse tableti manustamise minimaalne intervall on 1 tund, et ennetada/minimeerida teadaolevat olulist respiratoorse depressiooni riski ja võimalikku olulist üleannustamise riski;

- patsiendile nõustamise ajal edastatav respiratoorse depressiooni / üleannustamise riski põhiteave;
- üksikasjalikud juhised üleannustamise / respiratoorse depressiooni korral tegutsemiseks.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND 5 VÕI 10 KOTIKESEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dzuevo 30 µg keealused tabletid
sufentaniil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keealune tablett sisaldab 30 µg sufentaniili (tsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 × 1 keealune tablett üheannuselises aplikaatoris.
5 × 1 keealune tablett üheannuselises aplikaatoris.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keealune
Kasutamiseks ainult üheannuselise aplikaatoriga.
Tabletti ei tohi närida ega alla neelata.
Minimaalne annustamisintervall 1 tund.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja hapniku eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dzuevo 30 µg keelealune tablett
sufentaniil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks keelealune tablett sisaldab 30 µg sufentaniili (tsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 üheannuseline aplikaator 1 keelealuse tabletiga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune
Kasutamiseks ainult üheannuselise aplikaatoriga.
Ravim manustada kohe pärast kotikese avamist.
Tabletti ei tohi närida ega alla neelata.
Minimaalne annustamisintervall 1 tund.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja hapniku eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

ÜHEANNUSELINE APLIKAATOR

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Dzuveo 30 µg keelealune tablett
sufentaniil

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Dzuveo 30 µg keelealune tablett sufentaniil

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dzuveo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dzuveo kasutamist
3. Kuidas Dzuveot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dzuveot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dzuveo ja milleks seda kasutatakse

Dzuveo toimeaine on sufentaniil, mis kuulub tugevate valuvaigistite opioidide ravimiklassi.

Sufentaniili kasutatakse äkki tekkiva mõõduka kuni tugeva valu raviks täiskasvanutel meditsiinilise jälgimise tingimustes, näiteks haiglas.

2. Mida on vaja teada enne Dzuveo kasutamist

Dzuveo'i ei tohi kasutada

- kui olete sufentaniili või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raskeid kopsu- või hingamisprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dzuveo kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Enne ravi alustamist rääkige oma arsti või meditsiiniõega järgmistest võimalikest probleemidest.

- Teil on haigusseisund, mis tekitab hingamisraskusi (nt astma, vilistav hingamine või õhupuudus). Et Dzuveo võib kahjustada hingamisfunktsiooni, kontrollib arst või meditsiiniõde ravi ajal teie hingamist.
- Teil on peavigastus või ajukasvaja.
- Teil on südame- või vereringeprobleemid, eelkõige aeglane südame löögisagedus, südame rütmihäired, väike veremaht või madal vererõhk.
- Teil on mõõdukad või rasked maksaprobleemid või rasked neeruprobleemid, sest maks ja neerud mõjutavad ravimi lagunemist organismis ja organismist väljumist.
- Teil toimub sooletühjendus ebanormaalselt harva.
- Teil on sapipõie või kõhunäärme haigus.
- Teie ise või keegi teie perekonnast on kunagi väärtarvitanud alkoholi, retseptiravimeid või ebaseaduslikke uimasteid või neist sõltunud (sõltuvus).
- Olete suitsetaja.
- Teil on kunagi esinenud meeleoluhäireid (depressioon, ärevus- või isiksushäire) või psühhiaater on teil ravinud muid vaimuhaigusi.

Ravim sisaldab sufentaniili, mis on opioidravim. Opioidvaluvaigistite korduv kasutamine võib vähendada ravimi efektiivsust (te harjute sellega). Samuti võib see viia sõltuvuse tekkimiseni ja

kuritarvitamiseni, mis võib põhjustada eluohtlikku üleannustamist. Kui kardate, et võite muutuda Dzuveost sõltuvaks, on oluline pidada nõu oma arstiga.

Dzuveo kasutamise AJAL pidage nõu oma arstiga, kui:

- Teil tekib valu või suureneb valutundlikkus (hüperalgeesia), mis ei allu teile määratud suuremale ravimi annusele.

Mida on vaja teada enne Dzuveo kasutamist:

Unega seotud hingamishäired

- Dzuveo võib põhjustada unega seotud hingamishäireid, nagu uneapnoe (hingamispausid une ajal) ja unega seotud hüpokseemia (vere madal hapnikusisaldus). Sümptomiteks võivad muu hulgas olla hingamispausid une ajal, õhupuudusest tingitud öine ärkamine, raskused une säilitamisel või äärmine unisus päevasel ajal. Kui teie või keegi teine isik märkab neid sümptomeid, pidage nõu arstiga. Arst võib kaaluda annuse vähendamist.

Lapsed ja noorukid

Dzuveot ei tohi kasutada lapsed ega alla 18-aastased noorukid.

Muud ravimid ja Dzuveo

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Kindlasti teatage oma arstile, kui te võtate ükskõik millist järgmistest ravimitest.

- Ketokonasool (seeninfektsioonide ravim), sest see võib mõjutada sufentaniili lagunemist organismis.
- Mis tahes ravimid, mis võivad tekitada unisust (sedatiivse ehk rahustava toimega ravimid), näiteks uinutid, ärevuse ravimid (nt bensodiasepiinid), rahustid või muud opioidravimid, sest need võivad suurendada eluohtliku raske hingamisprobleemi ja kooma tekkeriski.
- Depressiooni raviks kasutatavad ravimid, mida nimetatakse monoamiini oksidaasi inhibiitoriteks (MAOI-d). Neid ravimeid ei tohi võtta 2 nädalat enne Dzuveot või ravimi samal ajal Dzuveoga.
- Depressiooni raviks kasutatavad ravimid, mida nimetatakse selektiivseteks serotoniini tagasihaarde inhibiitoriteks (SSRI-d) ja serotoniini norepinefriini tagasihaarde inhibiitoriteks (SNRI-d) Neid ravimeid ei ole soovitatav kasutada samal ajal Dzuveoga.
- Epilepsia, närvivalu või ärevuse ravimiseks kasutatavad ravimid (gabapentiin ja pregabaliin), kuna need võivad suurendada opioidide üleannustamise ja hingamise pärssimise riski ning võivad olla eluohtlikud.
- Muud keelealused ravimid või suuõõnes toimivad ravimid (nt nüstatiin, vedelik või pastillid, mida hoiate suus seeninfektsioonide raviks), sest nende toimet Dzuveole ei ole uuritud.
- Regulaarse retseptiga opioidravimid (nt morfiin, kodeiin, fentanüül, hüdromorfoon, oksükodoon).
- Kõrge vererõhu või stenokardia (rinnaangiini) raviks kasutatavad kaltsiumikanali blokaatorid või beetablokaatorid, nt diltiaseem ja nifedipiin.

Dzuveo koos alkoholiga

Ärge kasutage Dzuveo-ravi ajal alkoholi. See võib suurendada raskete hingamisprobleemide tekkeriski.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Dzuveot ei tohi kasutada rasedad ega tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutavad rasestumisvõimelised naised.

Dzuveo eritub rinnapiima ja võib lapsel põhjustada kõrvaltoimeid. Dzuveo kasutamise ajal ei ole imetamine soovitatav.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dzuveo avaldab toimet teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, sest ravim võib põhjustada unisust, peapööritust ja nägemishäireid. Te ei tohi autot juhtida ega masinaid käsitseda, kui teil tekib sufentaniilravi ajal või pärast seda mis tahes nendest sümptomitest. Tohite juhtida autot ja käsitseda masinaid alles siis, kui Dzuveo viimasest annusest on möödunud piisavalt aega.

Dzuveo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Dzuveot kasutada

Seda ravimit peab teile manustama arst või meditsiiniõde üheannuselise manustamiseseadme abil. Te ei manusta seda ravimit ise.

Dzuveot tohib kasutada ainult meditsiinilise jälgimise tingimustes, näiteks haiglas. Dzuveo-ravi tohib määrata üksnes arst, kes on kogenud selliste tugevate valuvaigistite nagu sufentaniili kasutamises patsientide ravis ja kes teab, mis toime võib olla ravimil, eriti hingamisfunktsioonile (vt eespool „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Soovitav annus on kõige enam üks 30 µg keelealune tablett tunnis. Keelealuse tableti manustab teile tervishoiutöötaja üheannuselise ühekorraaplikaatori abil. Aplikaatoriga asetab tervishoiutöötaja teie keele alla ühe tableti. Tablett lahustub keele all ning seda ei tohi närida ega alla neelata, sest tablett vaigistab tõhusalt valu üksnes siis, kui sel lastakse keele all lahustuda. Pärast iga annust ei tohi 10 minuti jooksul süüa ega juua ning rääkige võimalikult vähe.

Pärast annuse saamist ei manustata teile teist annust enne ühe tunni möödumist. Suurim annus on 720 µg ööpäevas (24 tabletti ööpäevas).

Dzuveot ei tohi kasutada kauem kui 48 tundi.

Pärast ravi kõrvaldab meditsiinipersonal aplikaatori kooskõlas nõuetega.

Kui te kasutate Dzuveot rohkem kui ette nähtud

Üleannustamise sümptomid on näiteks rasked hingamisprobleemid, nagu aeglane ja pindmine hingamine, teadvusekaotus, äärmiselt madal vererõhk, minestus ja lihasejäikus. Nende sümptomite tekkimisel teatage otsekohe arstile või meditsiiniõele.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked kõrvaltoimed

Kõige raskemad kõrvaltoimed on rasked hingamisprobleemid, näiteks aeglane ja pindmine hingamine, mis võib tekitada isegi hingamisseisaku.

Kui teil tekib ükskõik milline eespool nimetatud kõrvaltoimetest, teatage otsekohe arstile või meditsiiniõele.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st):
iiveldus, oksendamine, üleüldine kuumatunne.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st):

- unetus, ärevus- või segasustunne, peapööritus;
- peavalu, uimasus, unisus;

- südame löögisageduse suurenemine, kõrge vererõhk, madal vererõhk;
- vere hapnikuküllastuse vähenemine, kurguvalu, aeglane pindmine hingamine;
- suukuivus, kõhupuhitus, kõhukinnisus, seedehäired või maosisu tagasivoolamine;
- allergiareaktsioonid, nahasügelus;
- lihasetõmbused ja -spasmid;
- kusepeetus.
- See ravim võib põhjustada ka vere erütrotsüütide (punaliblede), leukotsüütide (valgeliblede), kaltsiumi-, albumiini-, kaaliumi- ja naatriumisisalduse muutusi, mida on võimalik tuvastada üksnes vereanalüüsiga. Kui teile tehakse vereanalüüs, teatage arstile, et võtate seda ravimit.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- kopsupõletik, silmade punetus ja põletik, kurgupõletik;
- nahaalused rasvakühmud (lipoomid);
- vere glükoosisisalduse reguleerimine häiritud (suhkurtõbi), kolesteroolisisalduse suurenemine;
- rahutus, apaatia, väsimus, orienteerumiskõhased, äärmuslik heaolutunne (eufooria), hallutsinatsioonid, närvilisus;
- liigutuste koordineerimise probleemid, lihaste kokkutõmbed, värisemine, liiga tugevad refleksid, põletustunne, nõrkus, ebatavalised nahaärritused (kirvendus, sipelgajooks), üldine tuimus, väsimus, mälu probleemid, migreen, pingepeavalu;
- nägemishäired, silmavalu;
- südame löögisageduse vähenemine, südame rütmihäired, stenokardia (rinnaangiin) või muu ebamugavustunne rindkeres;
- kõrge vererõhk või madal vererõhk püsti tõustes, nahaõhetus;
- aeglane või raskendatud hingamine (sh magamise ajal), ninaverejooks, luksumine;
- rindkerevalu ja hingamisraskused kopsutrombi tõttu, vedelik kopsus (kopsuturse), vilistav hingamine;
- kõhulahtisus, röhitised, mao limaskestast põletik või gastriit, gaaside kogunemine, kõrvetised, öökimine, kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus;
- villid, liigihigistamine, lööve, nahakuivus, suu- või näopiirkonna tuimus;
- selja-, rindkere- või muude kehaosade valu, jäsemevalu;
- urineerimisraskused, tugevalõhnaline uriin, valulik urineerimine, neerupuudulikkus;
- turse, ebamugavad aistingud rindkeres, külmavärinad ja nõrkus (energiapuudus).

See ravim võib põhjustada ka vere trombotsüütide (vereliistakud ehk vere hüübimist soodustavad vererakud), magneesiumi-, valgu-, glükoosi-, rasva-, fosfaadi- ja plasmasisalduse muutusi, mida on võimalik tuvastada üksnes vereanalüüsiga. Kui teile tehakse vereanalüüs, teatage arstile, et võtate seda ravimit.

Teadmata esinemissagedus (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline šokk), krampid (hood), kooma, pupillide ahenemine, nahapunetus;
- ärajätusündroom, millega võivad kaasneda näiteks rahutus, ärevus, lihasevalu, unetus, higistamine ja haigutamine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku** teavitussüsteemi (vt **V lisa**), kaudu.

Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dzuveot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Teie arst või meditsiiniõde hoolitseb alljärgneva eest.

- Et seda ravimit ei kasutata pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget
- „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Et seda ravimit hoitakse originaalpakendis valguse ja hapniku eest kaitstult.
- Et seda ravimit ei kasutata, kui esineb märke riknemisest.

Ravimeid ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Tervishoiutöötaja kõrvaldab jäätmed kooskõlas haigla korraga. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave Mida Dzuveo sisaldab

- Toimeaine on sufentaniil. Üks keelealune tablett sisaldab 30 µg (mikrogrammi) sufentaniili (tsitraadina).
- Teised koostisosad on mannitool (E 421), kaltsiumvesinikfosfaat, hüpromelloos, naatriumkroskarmelloos, indigokarmiin (E 132), steariinhape ja magneesiumstearaat.

Kuidas Dzuveo välja näeb ja pakendi sisu

Dzuveo on sinine lamedapinnaline ümarate servadega keelealune tablett. Selle läbimõõt on 3 mm ja see paigutatud üheannuselisse aplikaatorisse (märgistusega [sublingual tablet]). Tablett koos aplikaatoriga on pakendatud kotikesse.

Iga kotike sisaldab üht aplikaatorit ja üht sufentaniili 30 µg tabletti. Igas pakendis on kas 5 või 10 kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Prantsusmaa

Infoleht on viimati uuendatud

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Üheannuselise aplikaatori kasutusjuhend

Üksikannus / mitte korduskasutada.

Mitte kasutada, kui kotikese pítser on eelnevalt avatud.

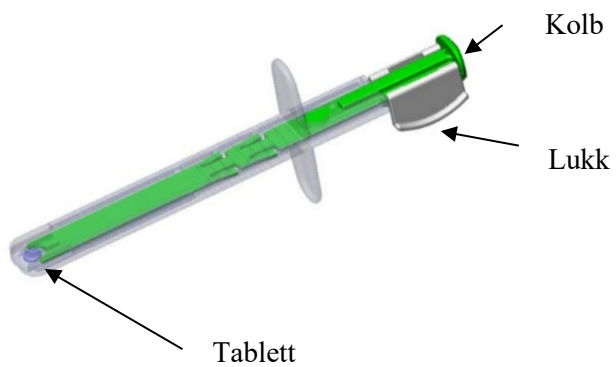
Mitte kasutada, kui üheannuseline aplikaator on kahjustatud.

Öelge patsiendile, et tabletti ei tohi närida ega alla neelata.

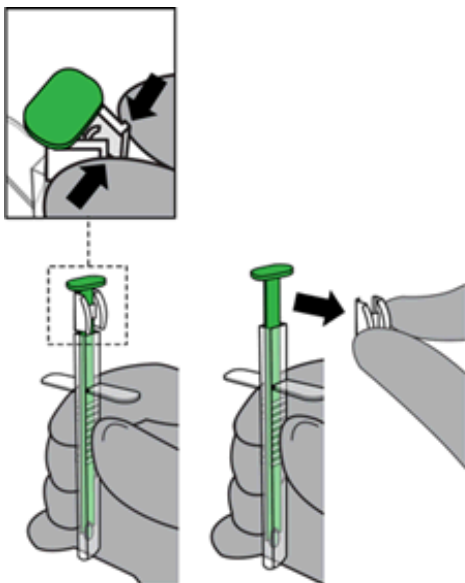
Öelge patsiendile, et 10 minutit pärast tableti manustamist ei tohi süüa ega juua ning soovitatav on vältida rääkimist.

1. Kui patsient on ravimi manustamiseks valmis, rebige kotike sálgu kohalt täies ulatuses lahti. Kotike sisaldab ühte läbipaistvast plastist üheannuselise aplikaatorit, mille otsas on üks sinine tablett, ning hapnikuabsorberit. Hapnikuabsorber tuleb ära visata.

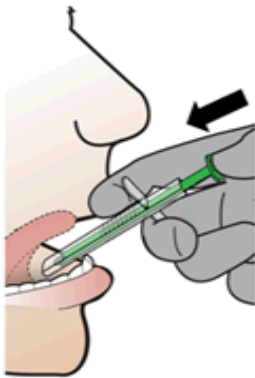
Kotikese sisu:



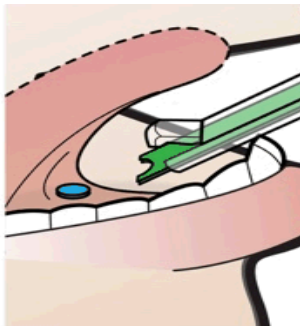
2. Eemaldage roheliselt kolvilt valge lukk , surudes luku küljed kokku ja eemaldades selle kolvi küljest. Visake lukk ära.



3. Paluge patsiendil tõsta keel vastu suulage, kui võimalik.
4. Toetage üheannuseline aplikaator kergelt vastu patsiendi hambaid või huuli.
5. Asetage üheannuselise aplikaatori ots keele alla ja suunake see patsiendi suupõhja poole. NB!
Vältige üheannuselise aplikaatori otsa vahetut kokkupuudet suu limaskestaga.



6. Vajutage roheline kolb alla, mis asetab tableti patsiendi keele alla, ja veenduge, et tablett on õiges kohas.



Üheannuseline aplikaator tuleb hävitada vastavalt asutusesisesele korrale ja kohalikele nõuetele.

IV lisa
Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet sufentaniili perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Opioidide põhjustatud hüperalgeesia (OIH - *Opioid-induced hyperalgesia*) on hästi uuritud nähtus ja ühelgi konkreetset opiidil ei ole järjekindlalt näidatud OIH toime puudumist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et kõigi sufentaniili sisaldavate toodete märgistust tuleb ajakohastada, et see sisaldaks asjakohaseid hoiatusi selle nähtuse tunnuste ja selle esinemise kahtluse korral toimimise kohta. Seetõttu tehakse ettepanek ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.4 ja pakendi infolehe lõigu 2 muutmiseks.

On olemas hulk tõendeid ja publikatsioone, mis näitavad opioidide üleannustamise, respiratoorse depressiooni ja surma suurenenud riski opioidide ja gabapentinoide samaaegse kasutamise tõttu, mida peetakse klassiefektiks. Vastav hoiatus lisatakse ravimiinfosse.

Kirjanduses avaldatud tõendid näitavad vaatlus- ja sekkumisuuringutele tuginedes, et opioidid on tsentraalse uneapnoe (CSA) riskitegur. Samuti on tõendeid selle kohta, et opioidid suurendavad riski annusest sõltuval viisil ja et toime on opioidide kasutamise lõpetamisel või annuse vähendamisel pöörduv. Üha rohkem on selleteemalisi avalikult kättesaadavaid publikatsioone, mis viitavad opioidide klassimõjule. On usutav teooria, et opioidide mõju kesknärvisüsteemile mõjutab hingamistsükli. Ravimiinfot uuendatakse vastavalt.

Soovitatakse ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 ja pakendi infolehe lõiku 2, mis käsitleb võimalikku kuritarvitamist ja tolerantsust teiste sufentaniili sisaldavate toodetega.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Sufentaniili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et sufentaniili sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.