

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dzuveo 30 mikrog resoribletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää 30 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti.

Sininen litteä tabletti, jossa on pyöreät reunat ja jonka halkaisija on 3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dzuveo on tarkoitettu kohtalaisen ja kovan akuutin kivun hoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Dzuveota saavat antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset lääketieteellisesti valvotussa ympäristössä. Lääketieteellisesti valvotussa ympäristössä on oltava tarvittavat laitteet ja henkilöstö hypoventilaation havaitsemista ja hoitoa varten. Lisäksi saatavilla on oltava lisähappea ja opioidiantagonisteja, kuten naloksonia. Dzuveota saavat määrätä ja antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta opioidihoidosta ja varsinkin opioidin haittavaikutuksista, kuten hengityslamasta (ks. kohta 4.4).

Annostus

Dzuveo toimitetaan kertakäyttöisessä asettimessa, joka sisältää kerta-annoksen. Valmistetta antaa terveydenhuollon ammattilainen potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan, mutta enintään kerran tunnissa. Enimmäisannos on 720 mikrogrammaa vuorokaudessa. Potilaat, joiden kipu on voimakkaampaa tunnin kuluttua sufentaniilihoidon aloittamisen jälkeen, tarvitsevat uusia annoksia useammin kuin potilaat, joiden kipu on lievempää tunnin kuluttua.

Dzuveota ei saa käyttää yli 48 tunnin ajan.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. Iäkkäitä potilaita on kuitenkin valvottava huolellisesti sufentaniilin haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Sufentaniilin annossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Sufentaniilin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ainoastaan kielen alle.

Dzuveota antaa terveydenhuollon ammattilainen kertakäyttöisellä asettimella, joka sisältää kerta-annoksen (ks. kohta 6.6). Terveydenhuollon ammattilainen asettaa tarvittaessa tabletin kielen alle asettimen avulla potilaan pyynnöstä. Annosten välillä on oltava vähintään 1 tunti.

Annetun resoribletin on annettava liueta kielen alla. Sitä ei saa pureskella tai niellä. Jos tabletti niellään, Dzuevon oraalinen biologinen hyötyosuus on vain 9 prosenttia, jolloin annoksen hoitoteho ei ole riittävä. Potilas ei saa syödä eikä juoda ja puhumista on vältettävä 10 minuuttia jokaisen 30 mikrogrammaa sufentaniilia sisältävän resoribletin ottamisen jälkeen. Jos suu on erittäin kuiva, potilaille voi antaa jääpaloja. Suuhun voi jäädä osa tabletin liukenemattomista apuaineista tabletin liukenemisen jälkeen. Tämä on normaalia eikä tarkoita, että sufentaniili ei olisi imeytynyt tablettista.

Dzuevo-resoriblettien ja asettimen käyttöohjeet ovat kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Merkittävä hengityslama tai keuhkojen toiminnan heikentyminen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hengityslama

Sufentaniili voi aiheuttaa hengityslamaa, jonka vaikeusaste on annossidonnainen. Sufentaniilin vaikutus hengitykseen on arvioitava esimerkiksi hengitystiheyden, sedaation tason ja happisaturaation kliinisellä seurannalla. Riski on suurentunut potilailla, joiden hengitystoiminta on heikentynyt tai joiden hengityksen varatila on pienentynyt. Sufentaniilin aiheuttamaa hengityslamaa voidaan hoitaa opioidiantagonisteilla. Antagonistin toistuva annostelu voi olla tarpeen, sillä hengityslaman kesto voi olla pidempi kuin antagonistin vaikutusaika (ks. kohta 4.9).

Sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikaisen käytön aiheuttama riski

Sufentaniilin ja sedatiivien, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavien lääkevalmisteiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiiveja saa määrätä samanaikaisesti vain, kun potilaan vaihtoehtoinen hoito ei ole mahdollista tai kun sufentaniilia käytetään hätätilanteessa.

Kallonsisäinen paine

Sufentaniilin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, jotka voivat olla erityisen herkkiä hiilidioksidiretention vaikutuksille aivoissa, kuten potilailla, joilla on merkkejä kallonsisäisen paineen noususta tai alentuneesta tajunnantasosta. Sufentaniili voi hämärtää päävammasta kärsivän potilaan taudin kulkua. Sufentaniilin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aivokasvain.

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Sufentaniili voi aiheuttaa sydämen harvalyöntisyyttä. Siksi sitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on tai on ollut sydämen harvalyöntisyyden yhteydessä esiintyviä rytmihäiriötä.

Sufentaniili voi aiheuttaa matalaa verenpainetta varsinkin, jos potilas on hypovoleeminen. Asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä valtimopaineen pitämiseksi vakaana.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Sufentaniili metaboloituu pääasiassa maksassa ja erittyy virtsaan ja ulosteeseen. Vaikutuksen kesto voi pitkittyä vaikeaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Sufentaniilin käytöstä tällaisilla potilailla on vain vähän tietoa. Potilaita, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti sufentaniilin yliannostuksen oireiden varalta (ks. kohta 4.9).

Toleranssi ja opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

Opioidien toistuva annostelu voi aiheuttaa toleranssia, fyysistä ja psyykkistä riippuvuutta sekä opioidien käyttöhäiriötä.

Dzuevo väärinkäyttö tai tahallinen väärinkäyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurentunut, jos potilaalla tai hänen perheenjäsenillä (vanhemmat tai sisarukset) on aiemmin ollut päihteiden väärinkäyttöä (mukaan lukien alkoholin väärinkäyttöä), jos potilas tupakoi tai jos hänellä on aiemmin ollut mielenterveysongelmia (esim. vakava masennus, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö).

Potilaita on tarkkailtava huumeikäyttöön viittaavan käytöksen varalta (esim. liian aikaiset reseptin uusimispyynnöt). Tähän kuuluu samanaikaisesti käytössä olevien opioidien ja psykoaktiivisten aineiden (kuten esimerkiksi bentsodiatsepiinien) tarkkailu. Niiden potilaiden kohdalla, joilla on opioidihäiriön oireita, on harkittava riippuvuuksiin erikoistuneen lääkärin konsultaatiota.

Maha-suolikanavaan liittyvät vaikutukset

Koska sufentaniili on μ -opioidireseptoriagonisti, se voi heikentää maha-suolikanavan motiliteettia. Sufentaniilin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ileuksen riski.

Koska sufentaniili on μ -opioidireseptoriagonisti, se voi aiheuttaa sapenjohtimen ja haimatiehien sulkijalihasten (Oddin sulkijan) kouristuksia. Siksi sufentaniilin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on sappiteiden sairaus, mukaan lukien akuutti haimatulehdus.

Opioidien aiheuttama hyperalgesia

Kuten muitakin opioideja käytettäessä, jos sufentaniilinannoksen suurentaminen ei johda riittävään kivun hallintaan, on huomioitava opioidien aiheuttaman hyperalgesian mahdollisuus.

Sufentaniiliannoksen pienentäminen, sufentaniilihoidon lopettaminen tai taustakipuun annettavan hoidon muuttaminen saattavat olla tarpeen.

Unenaikaiset hengitysvaikeudet

Opioidit voivat aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten sentraalista uniapneaa (CSA) ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää CSA:n riskiä annosriippuvaisesti. Harkitse opioidien kokonaisannoksen pienentämistä potilailla, joilla on sentraalinen uniapnea.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset sytokromi P450-3A4 -entsyymien kanssa

Sufentaniili metaboloituu pääasiassa ihmisen sytokromi P450-3A4 -entsyymien kautta. Ketokonatsoli, joka on tehokas CYP3A4-estäjä, voi lisätä merkittävästi systeemistä altistumista kielen alle annettulle sufentaniilille (enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}) nousee 19 prosenttia ja kokonaisaltistus vaikuttavalle aineelle (AUC) nousee 77 prosenttia) sekä pidentää enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluvaa aikaa 41 prosenttia. On mahdollista, että muilla tehokkailla CYP3A4-estäjillä (esim. itrakonatsolilla ja ritonaviirilla) on samantapaisia vaikutuksia. Lisääntyneeseen

altistukseen liittyvää tehon tai siedettävyyden muutosta voidaan kompensoida käytännössä pidentämällä annosten välistä aikaa (ks. kohta 4.2).

Yhteisvaikutukset kalsiuminestäjien ja/tai beetasalpaajien kanssa

Sufentaniili voi lisätä bradykardian ja hypotension ilmaantuvuutta ja astetta potilailla, jotka saavat pitkäaikaista hoitoa kalsiuminestäjillä ja/tai beetasalpaajilla.

On noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti tällaisia lääkevalmisteita, ja potilaan tilaa on seurattava tarkasti.

Keskushermostoa lamaavat aineet

Keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten barbituraattien, bentsodiatsepiinien, neuroleptien tai muiden opioidien, halogeenikaasujen tai muiden epäselektiivisten keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. alkoholin) samanaikainen käyttö voi lisätä hengityslamaa.

Opioidien ja gabapentinoisien (gabapentiinin ja pregabaliinin) samanaikainen käyttö lisää opioidien yliannostuksen, hengityslaman ja kuoleman riskiä.

Kun sufentaniilin käyttöä harkitaan keskushermostoa lamaavaa ainetta käyttävällä potilaalla, on arvioitava keskushermostoa lamaavan aineen käytön kesto sekä potilaan vaste, mukaan lukien keskushermostoa lamaavalle aineelle muodostunut sietokyky. Jos sufentaniilihoito päätetään aloittaa, potilasta on seurattava tarkasti ja samanaikaisesti käytettävän keskushermostoa lamaavan aineen annoksen pienentämistä on harkittava.

Serotonergiset aineet

Sufentaniilin samanaikainen antaminen serotonergisen aineen, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) kanssa, voi lisätä serotoniinioireyhtymän riskiä, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila. Monoamiinioksidaasin estäjiä ei saa ottaa kahden viikon aikana ennen tai samanaikaisesti Dzuveon antamisen kanssa.

Muut

Yhteisvaikutuksia muiden kielen alle annettavien valmisteiden kanssa tai sellaisten valmisteiden kanssa, joiden on tarkoitus liueta/vaikeuttaa suuontelossa, ei ole tutkittu, joten niiden samanaikaista käyttöä on syytä välttää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja sufentaniilin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tai on vain vähän. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Sufentaniilia ei pidä käyttää raskauden aikana, sillä se kulkee istukan läpi ja sikiön aivojen hengityskeskus on herkkä opiaateille. Jos sufentaniilia annetaan raskaana olevalle äidille, vastalääkkeen lapselle on oltava helposti saatavissa. Pitkäaikainen sufentaniilihoito voi aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneellä.

Sufentaniilia ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Sufentaniili erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen ovat todennäköisiä. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tai keskeytetäänkö sufentaniilihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuva hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Sufentaniilin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa hedelmällisyys väheni ja alkiokuolleisuus lisääntyi (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sufentaniililla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos heillä esiintyy sufentaniilihoidon yhteydessä tai sen jälkeen uneliaisuutta, huimausta tai näköhäiriöitä. Potilaat voivat ajaa autoa ja käyttää koneita vain, kun edellisestä sufentaniiliannoksesta on kulunut riittävästi aikaa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sufentaniilin vakavin haittavaikutus on hengityslama, jonka ilmaantuvuus oli 0,6 prosenttia sufentaniilin kliinisissä tutkimuksissa.

Sufentaniilin yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen olivat pahoinvointi, oksentelu ja kuume ($\geq 1/10$ potilaalla) (ks. kohta 4.4).

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto haittavaikutuksista, joita on havaittu muiden sufentaniilia sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Niiden yleisyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	Saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

MedDRAn elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot			Keuhkoputken tulehdus Infektiokonjunktiviitti Nielutulehdus	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Lipooma	
Veri ja imukudos		Anemia Leukosytoosi	Trombosytopenia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktinen sokki

MedDRAn elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Hypokalsemia Hypoalbuminemia Hypokalemia Hyponatremia	Hypomagnesemia Hypoproteinemia Hyperkalemia Diabetes mellitus Hyperglykemia Hyperlipidemia Hypofosfatemia Hypovolaemia	
Psykkiset häiriöt		Unettomuus Ahdistuneisuus Sekavuus	Kiihtyneisyys Apatia Konversiohäiriö Ajan ja paikan tajun hämärtyminen Euforinen mieliala Hallusinaatiot Mielen tilan vaihtelut Hermostuneisuus	
Hermosto		Päänsärky Huimaus Uneliaisuus Sedaatio	Vapina Ataksia Dystonia Heijastevilkkkaus Vapina Polttava tunne Presynkopee Tuntoharhat Alentunut kosketustunto Letargia Muistin huononeminen Migreeni Jännityspäänsärky	Kouristukset Kooma
Silmät			Silmäkipu Näköhäiriöt	Mioosi
Sydän		Takykardia Sinustakykardia	Bradykardia Angina pectoris Eteisvärinä Kammioisälyönnit	
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio	Ortostaattinen hypertensio Punastuminen Diastolinen hypotensio Ortostaattinen hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hypoksia Nielun ja kurkunpään kipu Hengityslama	Bradypnea Nenäverenvuoto Hikka Apnea Atelektaasi Hypoventilaatio Keuhkoembolia Keuhkopöhö Hengitysvaikeudet Hengitysvajaus Hengityksen vinkuminen	Hengityksen pysähtyminen

MedDRAn elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimi stö	Pahoinvoin ti Oksentelu	Ummetus Dyspepsia Ilmavaivat Suun kuivuminen	Ripuli Röyhtäily Yökötys Vatsavaivat Vatsan pingottuminen Ylävatsakipu Ylävatsavaivat Gastriitti Ruokatorven refluksitauti Suun tunnottomuus	
Maksa ja sappi			Veren kohonneet bilirubiiniarvot	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina	Liikahikoilu Kasvojen tunnottomuus Yleistynyt kutina Rakkulat Ihottuma Kuiva iho	Ihon punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristuks et Lihasten nykiminen	Selkäkipu Lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Muskuloskeletaalin rintakipu Raajakipu	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi	Virtsaamisen aloittamisen vaikeus Vähävirtsaisuus Munuaisten vajaatoiminta Virtsatiekipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume		Kuumoitus Väsymys Voimattomuus Vilunväreet Paikallinen turvotus Ei-sydänperäinen rintakipu Tuntemuksia rinnassa	Lääkehoidon vieroitusoireyhty mä

MedDRAn elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset		Happisaturaation lasku Ruumiinlämmön nousu	Verenpaineen nousu Hengitystaajuuden lasku Veren glukoosipitoisuuden nousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Virtsamäärän lasku Aspartaattiaminotransferasiin nousu Veren ureapitoisuuden nousu Epänormaali T-aalto sydänsähkökäyrässä Epänormaali sydänsähkökäyrä Maksaentsyymien nousu Epänormaali tulos maksan toimintakokeessa	
Vammat ja myrkytykset		Postoperatiivinen anemia	Toimenpiteeseen liittyvä pahoinvointi Postoperatiivinen ileus Toimenpiteeseen liittyvä oksentelu Ruuansulatuskanavan avanteen komplikaatiot Toimenpiteeseen liittyvä kipu	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta

4.9 Yliannostus

Oireet

Sufentaniilin yliannostus näkyy sen farmakologisten vaikutusten voimistumisena. Kliininen kuva määräytyy hengityslaman vakavuusasteen perusteella yksilöllisen herkkyyden mukaan. Se voi vaihdella hypoventilaatiosta hengityksen pysähtymiseen. Muita mahdollisia oireita ovat tajunnanmenetykset, kooma, kardiiovaskulaarinen sokki ja lihasjäykkyys.

Hoito

Sufentaniilin yliannostuksen hoidossa on keskityttävä μ -opioidireseptoriagonismin oireiden hoitoon, kuten hapen antamiseen. Ensisijainen huomio on kiinnitettävä hengitysteiden tukkeutumiseen sekä avustetun tai kontrolloidun hengityksen tarpeeseen.

Hengityslaman ilmetessä potilaalle on annosteltava opiaattiantagonistia (esim. naloksonia). Myös suuremmat vastatoimet saattavat olla tarpeen. Opiaattiantagonistin sufentaniilia lyhyempi vaikutusaika on otettava huomioon. Siinä tapauksessa opioidiantagonistia voidaan annostella toistuvasti tai infuusiona.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anestesia-aineet, opioidianesteeetit, ATC-koodi: N01AH03.

Vaikutusmekanismi

Sufentaniili on synteettinen ja voimakas opioidi, joka sitoutuu erittäin selektiivisesti μ -opioidireseptoreihin. Sufentaniili on μ -opioidireseptorien täysagonisti. Sufentaniili ei aiheuta histamiinin vapautumista. Kaikki sufentaniilin vaikutukset voidaan estää välittömästi ja kokonaan antamalla spesifistä antagonistia, kuten naloksonia.

Ensisijaiset farmakodynaamiset vaikutukset

Kivunlievitys

Sufentaniilin kipua lievittävän vaikutuksen arvellaan välittyvän μ -opioidireseptorien aktivaatiosta pääasiassa keskushermoston alueella, mikä muuttaa kipuaistimukseen ja kipuvasteeseen vaikuttavia prosesseja. Ihmisissä se on 7–10 kertaa fentanyyliä ja 500–1 000 kertaa morfiinia voimakkaampi (suun kautta annosteltuna). Koska sufentaniili on hyvin lipofiilinen, se voidaan antaa kielen alle ja kipua lievittävä vaikutus alkaa nopeasti.

Toissijaiset farmakodynaamiset vaikutukset

Hengityslama

Sufentaniili voi aiheuttaa hengityslaman (ks. kohta 4.4) sekä heikentää yskänrefleksiä.

Muut vaikutukset keskushermostossa

Suurten laskimonsisäisesti annettujen sufentaniiliannosten tiedetään aiheuttavan lihasjäykkyyttä, mikä johtuu todennäköisesti niiden mustatumakkeeseen ja aivojuovioon kohdistuvasta vaikutuksesta. Hypnoottinen aktiivisuus näkyy EEG:n muutoksina.

Maha-suolikanavaan liittyvät vaikutukset

Sufentaniilin kipua lievittävät plasmapitoisuudet saattavat aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua ärsyttämällä kemoreseptorialuetta.

Sufentaniilin maha-suolikanavaan liittyviä vaikutuksia ovat propulsiivisen motiliteetin heikkeneminen, erityksen väheneminen ja maha-suolikanavan sulkijalihasten lisääntynyt lihastonus (jopa spasmit) (ks. kohta 4.4).

Kardiovaskulaariset vaikutukset

Pienet laskimonsisäisesti annetut sufentaniiliannokset ovat todennäköisesti yhteydessä vagaaliseen (kolinergiseen) aktiivisuuteen, mikä aiheuttaa lievää sydämen harvalyöntisyyttä ja vähentää hieman ison verenkierron ääreisvastusta, mutta ei laske merkittävästi verenpainetta (ks. kohta 4.4).

Sydämeen ja verisuoniin liittyvä vakaus johtuu myös siitä, että vaikutus sydämen esikuormitukseen, virtausnopeuteen sydämessä ja sydänlihaksen hapenkulutukseen on erittäin pieni. Sufentaniililla ei havaittu olevan suoria vaikutuksia sydänlihaksen toimintaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kivunlievitys

Dzuveon tehoa arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 221 potilasta, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa akuuttia postoperatiivista kipua (kivun voimakkuus ≥ 4 asteikolla 0–10) vatsan leikkauksen jälkeen (tutkittiin 48 tunnin ajan) tai ortopedisen leikkauksen (vaivaisenluun poiston) jälkeen (tutkittiin 12 tunnin ajan). Näistä 221 potilaasta 147 sai aktiivista hoitoa ja 74 sai lumelääkettä. Suurin osa potilaista oli naisia (63 %). Keski-ikä oli 41 vuotta (ikähaarukka 18–74 vuotta), painoindeksi oli 15,8–53,5 kg/m² ja vallitsevat rodut olivat kaukasialainen (69 %) ja afroamerikkalainen (21 %). Kivun keskimääräinen voimakkuus lähtötilanteessa (SEM) oli 12 tuntia kestäneessä vaivaisenluun poistoa koskeneessa tutkimuksessa 6,48 (0,21) sufentaniilia saaneilla potilailla ja 5,98 (0,30) lumelääkettä saaneilla potilailla. Vatsaleikkauksia koskeneessa tutkimuksessa kivun keskimääräinen voimakkuus lähtötilanteessa oli 5,61 (0,13) sufentaniilia saaneilla potilailla ja 5,48 (0,18) lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kummassakin tutkimuksessa tehon ensisijainen päätetapahtuma oli aikapainotettu kivun intensiteetin muutos (SPID) lähtötilanteesta (mitattu 11-kohtaisella numeerisella kipuasteikolla, NRS) 12 tunnin aikana (SPID12). Dzuveota käyttävien potilaiden keskimääräiset SPID12-pisteet olivat paremmat kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (25,8 vs. 13,1), potilailla, joille oli tehty vatsaleikkaus ($p < 0,001$), sekä potilailla, joilta oli poistettu vaivaisenluu (5,93 vs. -6,7) ($p = 0,005$).

”Rescue”-kivunlievitys eli lisälääkitys sallittiin kummassakin tutkimuksessa. Lumeryhmässä lisälääkitystä riittämättömän kivunlievityksen vuoksi tarvitsi useampi potilas (64,8 % vatsaleikkaus, 100 % vaivaisenluun poisto) kuin sufentaniiliryhmässä (27,1 % vatsaleikkaus, 70,0 % vaivaisenluun poisto). Kun mittarina käytettiin kivun intensiteetin muutosta lähtötilanteesta, kivun lievittyminen oli sufentaniilia käytettäessä ($p < 0,05$) lumelääkettä suurempaa 15 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen vatsaleikkauksia koskevassa tutkimuksessa ja 30 minuuttia ensimmäisen annoksen jälkeen vaivaisenluun poistoa koskevassa tutkimuksessa. Dzuveota oli terveydenhuollon ammattilaisten enemmistön (> 90 %) mielestä helppo käyttää.

Kahdessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa annosten keskimääräinen lukumäärä ensimmäisten kuuden tunnin aikana oli 2,8 tablettia, ja seuraavien kuuden tunnin aikana annoksia annettiin harvemmin (keskimäärin 1,7 tablettia). 24 tunnin kuluessa annettujen Dzuveo-annosten keskimääräinen lukumäärä oli 7,0 (210 mikrogrammaa vuorokaudessa). Potilaat, joiden kipu oli voimakkaampaa tunnin kuluttua Dzuveo-hoidon aloittamisen jälkeen, tarvitsivat uusia annoksia useammin kuin potilaat, joiden kipu oli tunnin kuluttua lievempää.

Hengityslama

Kivun lievittymiseen tarvittavat sufentaniiliannokset aiheuttivat kliinisissä tutkimuksissa hengitystä lamaavia vaikutuksia, mutta yksikään Dzuveo-hoitoa saanut potilas ei tarvinnut lääkettä, joka kumoaa opioidin vaikutuksen (kuten naloksonia).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Dzuveon antamisen jälkeen sufentaniilin farmakokinetiikkaa voidaan kuvata ensimmäisen asteen imeytymisen mukaisella kaksitilamallilla. Tätä antoreittiä käytettäessä absoluuttinen biologinen hyötyosuus on suurempi kuin nieltynä, koska siinä vältetään suoli- ja ensikierron 3A4-entsyymimetabolia maksassa. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli yhden kielen alle annetun sufentaniilitabletin jälkeen 53 prosenttia verrattuna saman sufentaniiliannoksen minuutin pituiseen laskimonsisäiseen infuusion.

Tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin sufentaniilia 15 mikrogramman resoribletteina (sama lääkemuo-to kuin 30 mikrogramman tableteissa), havaittiin, että biologinen hyötyosuus oli merkittävästi alhaisempi (9 %) oraalisen (niellyn) annon jälkeen. Suun limakalvolle annettuna biologinen hyötyosuus kasvoi 78 prosenttiin, kun tabletit asetettiin alaetuhampaiden eteen.

Sufentaniilin enimmäispitoisuudet saavutetaan noin 60 minuuttia kerta-annoksen jälkeen. Aika lyhenee noin 40 minuuttiin, kun lääkettä annostellaan toistuvasti kerran tunnissa. Kun Dzuveota annetaan kerran tunnissa, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 7 annoksen jälkeen.

Jakautuminen

Sufentaniilin jakautumistilavuus sentraalisessa tilassa laskimonsisäisen annostelun jälkeen on noin 14 litraa ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa noin 350 litraa.

Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu ensisijaisesti maksassa ja ohutsuolessa. Sufentaniili metaboloituu ihmisissä pääasiassa sytokromi P450-3A4 -entsyymijärjestelmän kautta (ks. kohta 4.5). Sufentaniili metaboloituu nopeasti useiksi inaktiivisiksi metaboliiteiksi, ja tärkeimmät eliminaatioreitit ovat oksidatiivinen N- ja O-dealkylaatio.

Eliminaatio

Dzueon ensimmäisen annoksen puhdistuma on 84,2 l/h tavanomaisella potilaalla, joka painaa 78,5 kg ja on 47-vuotias. Vakaan tilan puhdistuma on 129,3 l/h. Potilaan paino ja ikä ovat keskeisiä kovariaatteja puhdistumassa.

Dzueon kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika oli 13,4 tuntia (vaihteluvälillä 2,5–34,4 tuntia). Useiden annosten annon jälkeen keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika oli pidempi eli 15,7 tuntia (vaihteluvälillä 2,4–42,7 tuntia), koska toistuvan annostelun jälkeen saavutettiin suurempi sufentaniilin pitoisuus plasmassa ja pitoisuuksia saatettiin mitata pidemmällä aikavälillä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Dzueota annettaessa kivunlievityksen kliininen kesto ei määräydy niinkään loppuvaiheen puoliintumisajan mukaan vaan lähinnä sen mukaan, kauanko kestää, että sufentaniilin pitoisuus plasmassa laskee C_{max} -pitoisuudesta 50 prosenttiin C_{max} -pitoisuudesta annostelun lopettamisen jälkeen (kontekstisidonnainen puoliintumisaika, $CST_{1/2}$). Kun potilaalle annettiin kerta-annos tai useita annoksia tunnissa 12 tunnin aikana, mediaani- $CST_{1/2}$ säilyi 2,3 tuntia. Niinpä antaminen kielen alle pidentää vaikutusaikaa huomattavasti sufentaniilin laskimonsisäiseen antoon verrattuna ($CST_{1/2}$ 0,1 tuntia). Kerta-annosten ja useiden annosten annon jälkeen havaittiin samanlaisia $CST_{1/2}$ -arvoja. Tämä osoittaa, että vaikutusaika on ennustettavissa ja johdonmukainen resoribletin toistuvan annostelun jälkeen.

Potilaat pyysivät Dzueo-annoksia siten, että sufentaniilin pitoisuus plasmassa säilyi keskimäärin 40–50 pg/ml:ssa 12 tunnin kohdalla, eikä ikään, painoindeksiin tai lievään tai kohtalaiseen munuaisten tai maksan vajaatoimintaan liittyviä vaikutuksia havaittu.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin, joka koski sufentaniilin pitoisuutta plasmassa Dzueon käytön jälkeen, perusteella munuaisten toiminta ei ole puhdistuman merkittävä kovariaatti. Koska tutkimuksessa oli vain pieni määrä potilaita, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, Dzueon käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Dzueon populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella maksan toiminta ei ole puhdistuman merkittävä kovariaatti. Koska potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, oli vähän, maksan vajaatoiminnan mahdollista vaikutusta puhdistuman kovariaattina ei välttämättä havaittu. Siksi Dzueon käytössä on noudatettava varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Sufentaniilin käytöstä pediatriisilla potilailla ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät potilaat

Erikoisryhmätutkimuksia Dzuveon käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole tehty. Dzuveon populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että iällä on vaikutusta. Puhdistuma väheni 18 prosenttia iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) potilailla.

Painoindeksin vaikutus annosteluun

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa paino oli kovariaatti, osoitti, että potilaat, joiden painoindeksi oli suuri, ottivat annoksia tiheämmin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymismyrkyllisyys

Hedelmällisyyden ja alkiokehityksen varhaisvaiheen tutkimuksia tehtiin uros- ja naarasrotilla. Kuolleisuuden nousua havaittiin kaikissa hoitoryhmissä.

Urosten hoidon jälkeen havaittiin raskauksien määrän vähenemistä, mikä viittaa mahdolliseen urosten hedelmällisyyttä heikentävään vaikutukseen. Sikiöiden resorption lisääntymistä ja pentueen koon pienenemistä havaittiin suuria annoksia saaneilla naarailla. Tämä viittaa mahdolliseen sikiötoksisuuteen, joka johtuu todennäköisesti emoon kohdistuneesta toksisuudesta.

Mutageenisuus

Amesin testissä ei havaittu sufentaniilin mutageenisia vaikutuksia.

Karsinogeenisuus

Sufentaniililla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Paikallinen siedettävyyys

Kaksi sufentaniilia sisältävien resoriblettien paikallista siedettävyyttä koskevaa tutkimusta tehtiin hamsterin poskipussissa. Näiden tutkimusten perusteella todettiin, että sufentaniilia sisältävät resoribletit eivät aiheuta paikallista ärsytystä tai paikallisen ärsytyksen todennäköisyys on hyvin pieni.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli – E421

Kalsiumvetyfosfaatti

Hypromelloosi

Kroskarmelloosinatrium

Indigokarmiini – E132

Steariinihappo

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja hapelta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Dzuveo on pakattu polypropeeniseen asettimeen, joka sisältää kerta-annoksen. Asetin on pakattu polyesterikalvosta/LDPE: stä/alumiinifoliosta/LDPE: stä tehtyyn annospussiin yhdessä happiabsorbentin kanssa.

Dzuveota tulee olemaan saatavana 5 ja 10 kappaleen pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kerta-annosasettimen käyttöohjeet

Kertakäyttöinen valmiste / ei saa käyttää uudelleen

Älä käytä, jos pussin sinetti on rikki

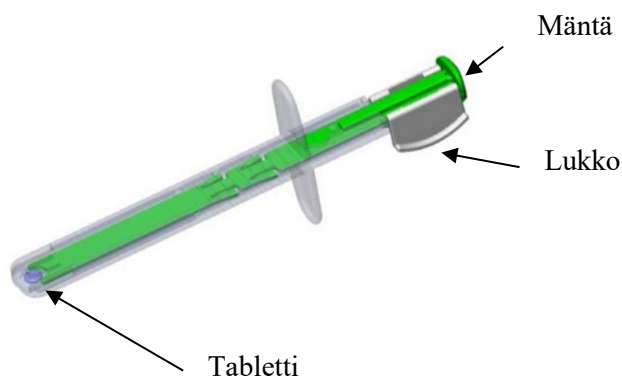
Älä käytä, jos kerta-annosasetin on vaurioitunut

Kerro potilaalle, että tablettia ei saa pureksella tai niellä.

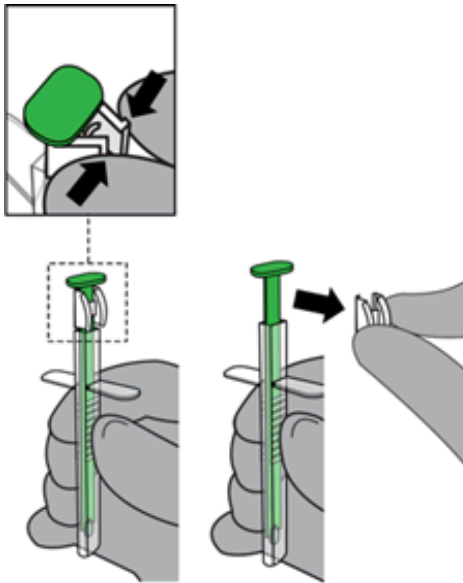
Kerro potilaalle, että 10 minuuttiin tabletin annon jälkeen ei saa syödä eikä juoda ja puhumista on vältettävä.

1. Kun olet valmis antamaan lääkkeen, repäise pussin yläosa auki. Pussissa on yksi läpinäkyvä muovinen kerta-annosasetin, jonka kärjessä on yksi sininen tabletti, ja happiabsorbentti. Hävitä happiabsorbentti.

Pussin sisältö on esitetty seuraavassa kuvassa:



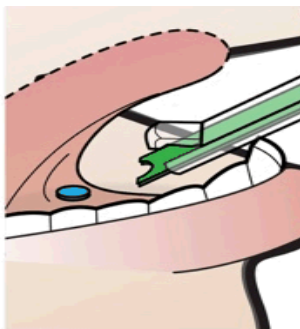
2. Paina vihreän männän sivuja yhteen ja irrota valkoinen lukko männästä. Hävitä lukko.



3. Pyydä potilasta koskettamaan suuontelon kattoa kielellä, jos mahdollista.
4. Aseta kerta-annosasetin kevyesti potilaan hampaiden tai huulten päälle.
5. Aseta kerta-annosasettimen kärki kielen alle ja tähtää potilaan suunpohjaan.
6. HUOMAUTUS: Vältä koskettamasta limakalvoja kerta-annosasettimen kärjellä.



7. Aseta tabletti potilaan kielen alle painamalla vihreää mäntää ja varmista, että tabletti on oikeassa paikassa.



Hävitä kerta-annosasetin sairaalan käytäntöjen ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming

69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 kesäkuu 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Dzuveon saattamista kunkin jäsenvaltion markkinoille myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa tiedotusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille (lääkäreille, sairaalafarmaseuteille ja sairaanhoitajille), joiden odotetaan määräävän tai antavan valmistetta, toimitetaan kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Dzuveota myydään, terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas, jossa on tärkeää tietoa Dzuveon turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä, mukaan lukien seuraavat tiedot:

- välineen käyttötapa
- vähimmäisannosteluväli yksi resoribletti tunnissa, jotta merkittävä tunnistettu hengityslaman

riski ja merkittävä yliannostuksen riski voitaisiin ehkäistä tai minimoida

- tärkeimmät potilaalle kerrottavat tiedot mahdollisesta hengityslamasta tai yliannostuksesta
- yksityiskohtaiset ohjeet yliannostuksen tai hengityslaman hoitamisesta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

5 TAI 10 PUSSIA SISÄLTÄVÄ ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dzuevo 30 mikrog resoribletti
sufentaniili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi resoribletti sisältää 30 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 resoribletti kerta-annosasettimessa.
5 x 1 resoribletti kerta-annosasettimessa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Kielen alle.
Tabletin saa antaa vain kerta-annosasettimella.
Tablettia ei saa pureskella tai niellä.
Annosten välin on oltava vähintään yksi tunti.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja hapelta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dzuveo 30 mikrog resoribletti
sufentaniili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi resoribletti sisältää 30 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kerta-annosasetin, joka sisältää 1 resoribletin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä. Kielen alle.
Tabletin saa antaa vain kerta-annosasettimella.
Anna valmiste heti pussin avaamisen jälkeen.
Tablettia ei saa pureskella tai niellä.
Annosten välin on oltava vähintään yksi tunti.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta ja hapelta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄAPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KERTAKÄYTTÖINEN ASETIN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Dzuveo 30 mikrog resoribletti
sufentaniili

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Dzuveo 30 mikrog resoribletti sufentaniili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä, lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dzuveo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dzuveota
3. Miten Dzuveota käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dzuveon säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dzuveo on ja mihin sitä käytetään

Dzuveon vaikuttava aine on sufentaniili, joka kuuluu opioideiksi kutsuttujen vahvojen kipulääkkeiden ryhmään.

Sufentaniililla hoidetaan äkillistä keskivaikeaa tai vaikeaa kipua aikuisilla lääketieteellisesti valvotussa ympäristössä, kuten sairaalassa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Dzuveota

Älä käytä Dzuveota

- jos olet allerginen sufentaniilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vakava keuhkoihin tai hengitykseen liittyvä ongelma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Dzuveota. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen hoitoa, jos sinulla on jokin seuraavista:

- Jokin hengitykseen vaikuttava sairaus (kuten astma, hengityksen vinkumista tai hengästyminen). Dzuveo saattaa vaikuttaa hengitykseen, joten lääkäri tai sairaanhoitaja tarkastaa hengityksesi hoidon aikana.
- Päävamman tai aivokasvain.
- Sydämen tai verenkierron ongelmia, varsinkin hidas syke, epäsäännöllinen syke, alhainen veritilavuus tai alhainen verenpaine.
- Keskivaikeita tai vaikeita maksaongelmia tai vaikeita munuaisongelmia – sillä nämä elimet vaikuttavat siihen, miten lääke hajoaa ja poistuu elimistöstä – tai epänormaalin harva ulostamistiheys.
- Sappirakon tai haiman sairaus.
- Olet tai joku perheenjäsenesi on joskus väärinkäyttänyt alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai on ollut niistä riippuvainen.
- Tupakoit.
- Sinulla on joskus ollut mielialahäiriöitä (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai psykiatri on hoitanut sinua muiden mielenterveysongelmien vuoksi.

Tämä lääke sisältää sufentaniilia, joka on opioidilääke. Opioideihin kuuluvien kipulääkkeiden toistuva käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (elimistösi tottuu lääkkeeseen). Se voi myös aiheuttaa riippuvuutta ja väärinkäyttöä, jotka voivat johtaa hengenvaaralliseen yliannostukseen. Jos olet huolissasi siitä, että voit tulla riippuvaiseksi Dzuveosta, on tärkeää keskustella siitä lääkärin kanssa.

Kysy lääkäriltä neuvoa Dzuveon käytön AIKANA, jos:

- tunnet kipua tai lisääntyntä kipuherkkyyttä (hyperalgesiaa), joka ei häviä lääkärin määräämästä suuremmasta lääkemannoksesta huolimatta.

Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dzuveoa:

Sinulla on unenaikaisia hengityshäiriöitä

- Dzuveo voi aiheuttaa unenaikaisia hengityshäiriöitä, kuten esimerkiksi uniapneaa (hengityskatkoksia unen aikana) ja unenaikaista hypoksemiaa (veren vähähappisuutta). Oireita voivat olla mm. unenaikaiset hengityskatkokset, herääminen yöllä hengenahdistuksen vuoksi, unen ylläpitämisen vaikeudet ja liiallinen päiväaikainen uneliaisuus. Jos havaitset tai jois joku toinen havaitsee sinulla näitä oireita, ota yhteys lääkäriin. Lääkäri saattaa harkita annoksen pienentämistä.

Lapset ja nuoret

Dzuveota ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Dzuveo

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeitä:

- Ketokonatsoli, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon, sillä tämä lääke saattaa vaikuttaa sufentaniilin hajoamiseen elimistössä.
- Mikä tahansa lääke, jolla on sedatiivinen vaikutus eli joka saattaa tehdä uneliaaksi, kuten unilääkkeet, ahdistuksen hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. bentsodiatsepiinit), rauhoittavat lääkkeet tai muut opioidilääkkeet, sillä ne saattavat lisätä vakavien hengitysvaikeuksien ja kooman riskiä sekä aiheuttaa hengenvaaran.
- Monoamiinioksidaasin estäjinä (MAOI) tunnetut lääkkeet, jotka on tarkoitettu masennuksen hoitoon. Näitä lääkkeitä ei saa ottaa kahden viikon aikana ennen tai samanaikaisesti Dzuveon antamisen kanssa.
- Lääkkeet masennuksen hoitoon, jotka tunnetaan nimellä selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI). Näiden lääkkeiden käyttöä ei suositella samanaikaisesti Dzuveon kanssa.
- Epilepsian, hermokivun tai ahdistuneisuuden hoitoon tarkoitetut lääkkeet (gabapentiini ja pregabaliini), koska ne voivat lisätä opioidien yliannostuksen ja hengityslaman riskiä ja olla hengenvaarallisia.
- Muut kielen alle annettavat tai suussa vaikuttavat lääkkeet (esim. nystatiini, sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettu neste tai pastillit, joita pidetään suussa), sillä niiden vaikutusta Dzuveoon ei ole tutkittu.
- Säännöllisesti määrätyt opioidilääkkeet (esim. morfiini, kodeiini, fentanyl, hydromorfiini tai oksikodoni).
- Korkean verenpaineen tai angiinan (rintakivun) hoitoon tarkoitettu lääke, joka on kalsiuminestäjä tai beetasalpaaja, kuten diltiatseemi ja nifedipiini.

Dzuveo alkoholin kanssa

Älä juo alkoholia Dzuveon käytön aikana. Se voi suurentaa vakavien hengitysongelmien riskiä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Dzuveota ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Dzuveo erittyy rintamaitoon ja voi aiheuttaa haittavaikutuksia rintaruokitulle lapselle. Imetystä ei suositella Dzuveon käytön aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dzuveo vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta tai näköhäiriöitä. Älä aja tai käytä koneita, jos tällaisia oireita ilmenee sufentaniilihoidon aikana tai sen jälkeen. Voit ajaa ja käyttää koneita vain, kun edellisestä Dzuveo-annoksesta on kulunut riittävästi aikaa.

Dzuveo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan natriumiton.

3. Miten Dzuveota käytetään

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tätä lääkettä asettimella, joka sisältää kerta-annoksen. Et ota tätä lääkettä itse.

Dzuveota käytetään vain lääketieteellisesti valvotussa ympäristössä, kuten sairaalassa. Sitä saavat määrätä ainoastaan lääkärit, joilla on kokemusta sufentaniilin kaltaisten vahvojen kipulääkkeiden käytöstä ja jotka tuntevat niiden mahdolliset vaikutukset ja erityisesti hengitykseen kohdistuvat vaikutukset (ks. kohta Varoitukset ja varotoimet edellä).

Suosittelun enimmäisannos on yksi 30 mikrogramman resoribletti tunnissa. Resoribletin antaa terveydenhuollon ammattilainen kertakäyttöisellä asettimella, joka sisältää kerta-annoksen. Asettimella lääkärin tai sairaanhoitajan on helpompi asettaa yksi tabletti kielen alle. Tabletit liukenevat kielen alla, eikä niitä saa pureskella tai niellä, sillä tabletti tehoaa kipuun vain, jos sen annetaan liueta kielen alla. Älä syö tai juo ja vältä puhumista 10 minuutin ajan jokaisen annoksen jälkeen.

Yhden annoksen jälkeen saa ottaa toisen annoksen aikaisintaan tunnin päästä. Enimmäisannos vuorokaudessa on 720 mikrogrammaa (24 tablettia vuorokaudessa).

Dzuveota ei saa käyttää yli 48 tunnin ajan.

Hoitohenkilöstö hävittää asettimen käytön jälkeen asianmukaisesti.

Jos käytät enemmän Dzuveota kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen oireita ovat vakavat hengitysvaikeudet, kuten hidas ja pinnallinen hengitys, tajunnanmenetykset, äärimmäisen matala verenpaine, kollapsi ja lihasjäykkyys. Jos tällaisia oireita alkaa kehittyä, kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat vaikeat hengitysongelmat, kuten hidas ja pinnallinen hengitys. Hengitys saattaa jopa pysähtyä.

Jos jotakin edellä mainituista haittavaikutuksista ilmenee, kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):
Pahoinvointi, oksentelu ja kuumeitus.

Yleiset sivuvaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Unettomuus tai nukkumisvaikeudet, ahdistuneisuus tai sekavuus, huimaus.
- Päänsärky, uneliaisuus.
- Nopeutunut syke, korkea verenpaine, matala verenpaine.
- Alhainen veren happipitoisuus, kipu kurkun alaosassa, hidas ja pinnallinen hengitys.
- Kuiva suu, ilmavaivat, ummetus, ruuansulatusvaivat tai refluksi.
- Allergiset reaktiot, ihon kutina.
- Lihasten nykiminen ja kouristelu.
- Virtsaamiskyvyttömyys.
- Lääke voi myös muuttaa punasolujen, valkosolujen, kalsiumin, albumiinin, kaliumin ja natriumin pitoisuutta veressä. Tällaiset muutokset voidaan havaita vain verikokeessa. Jos sinulta otetaan verikoe, kerro lääkärille, että käytät tätä lääkettä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla sadasta):

- Keuhkotulehdus, silmien punoitus ja tulehdus, kurkkutulehdus.
- Rasvapatit ihon alla.
- Kykenemättömyys hallita verensokeria (diabetes), kolesteroliarvon nousu.
- Ahdistuneisuus, mielenkiinnon tai innostuksen puute, alhainen energiataso, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, kiihkeän innostunut ja riemukas mieliala, hallusinaatiot, hermostuneisuus.
- Lihasten liikkeiden koordinaatiovaikeudet, lihassupistukset, vapina tai liiallinen tärinä, liioitellut refleksireaktiot, poltteleva tunne, pyörrytys, epänormaalit tuntemukset iholla (pistely, ryömivä tunne iholla), yleinen puutuneisuus, väsymys, unohtelu, migreeni, jännityspäänsäryt.
- Näköhäiriöt, silmäkipu.
- Laskenut syke, epäsäännölliset sydämenlyönnit, angiina (rintakipu) tai muu epämukava tunne rinnassa.
- Korkea tai matala verenpaine seisomaan noustessa, ihon punoitus.
- Hidas tai vaikeutunut hengitys (myös nukkuessa), nenäverenvuodot, hikka.
- Keuhkoissa olevan verihyytymän tai nesteen aiheuttama rintakipu tai hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen.
- Ripuli, röyhtäily, mahalaukun sisäkalvon tulehdus tai mahatulehdus, turvotus, hapon nouseminen ruokatorveen, yökkääminen, vatsakipu tai vatsavaivat.
- Rakkuloiden muodostuminen, liiallinen hikoilu, kuiva iho, suun tai kasvojen tunnottomuus.
- Kipu selässä, rinnassa tai muualla vartalossa, raajakipu.
- Virtsaamisvaikeudet, voimakkaan hajuinen virtsa, kipu virtsatessa, munuaisten vajaatoiminta.
- Turvotus, epämukavat tuntemukset rinnassa, vilunväristykset ja heikotus (alhainen energiataso). Lääke voi myös muuttaa verihiutaleiden (auttavat verta hyytymään), magnesiumin, proteiinin, sokerin, rasvojen, fosfaattien ja plasman pitoisuutta veressä. Tällaiset muutokset voidaan havaita vain verikokeessa. Jos sinulta otetaan verikoe, kerro lääkärille, että käytät tätä lääkettä.

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa olevat tiedot eivät riitä arviointiin):

- Vakavat allergiset reaktiot (anafylaktinen sokki), kouristukset, kooma, pupillien supistuminen, ihon punoitus.
- Vieroitusoireet, joita voivat olla esimerkiksi levottomuus, ahdistuneisuus, lihaskivut, unettomuus, hikoilu ja haukottelu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dzuveon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Lääkäri tai sairaanhoitaja varmistaa seuraavat seikat:

- Lääkettä ei käytetä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP"). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Lääkettä säilytetään alkuperäispakkauksessa valolta ja hapelta suojattuna.
- Lääkettä ei käytetä, jos huomataan näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Terveystieteiden ammattilainen hävittää jätteet sairaalan käytännön mukaisesti. Näin menetellen suojellaan luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa Mitä Dzuveo sisältää

- Vaikuttava aine on sufentaniili. Yksi resoribletti sisältää 30 mikrogrammaa sufentaniilia (sitraattina).
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), dikalsiumfosfaatti, hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium, indigokarmiini (E132), steariinihappo ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Dzuveo on sininen litteä resoribletti, jossa on pyöreät reunat. Sen halkaisija on 3 mm, ja se on kerta-annosasettimen sisällä (siinä on merkintä [sublingual tablet]). Asetin, jonka sisällä tabletti on, on pussissa.

Pussi sisältää yhden asettimen ja yhden 30 mikrogramman sufentaniilitabletin.

Paketissa on 5 tai 10 pussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kerta-annosasettimen käyttöohjeet

Kertakäyttöinen valmiste / ei saa käyttää uudelleen.

Älä käytä, jos pussin sinetti on rikki.

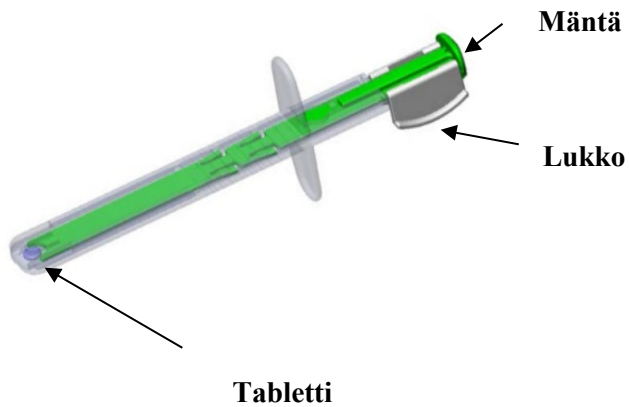
Älä käytä, jos kerta-annosasetin on vaurioitunut.

Kerro potilaalle, että tablettia ei saa pureskella tai niellä.

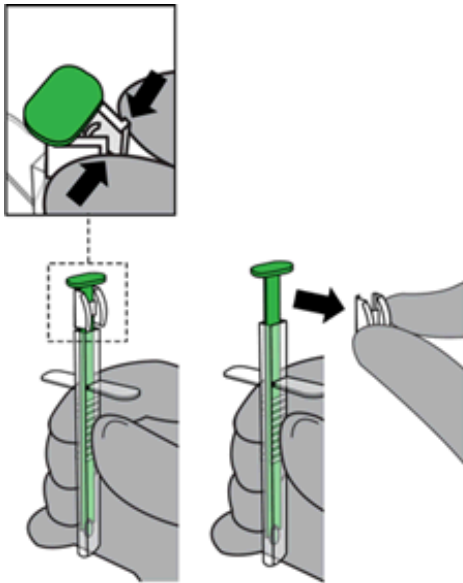
Kerro potilaalle, että 10 minuuttiin tabletin annon jälkeen ei saa syödä eikä juoda ja puhumista on vältettävä.

1. Kun olet valmis antamaan lääkkeen, repäise pussin yläosa auki. Pussissa on yksi läpinäkyvä muovinen kerta-annosasetin, jonka kärjessä on yksi sininen tabletti, ja happiabsorbentti. Hävitä happiabsorbentti.

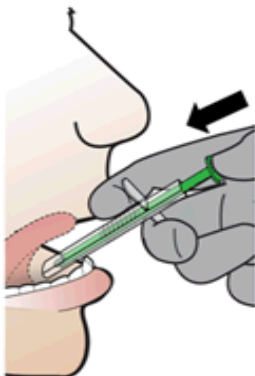
Pussin sisältö on esitetty seuraavassa kuvassa:



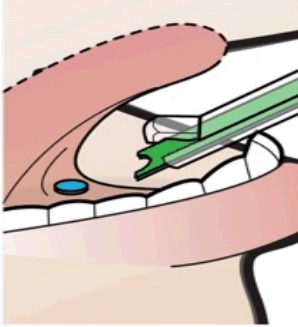
2. Paina vihreän männän sivuja yhteen ja irrota valkoinen lukko männästä. Hävitä lukko.



3. Pyydä potilasta koskettamaan suontelon kattoa kielellä, jos mahdollista.
 4. Aseta kerta-annosasetin kevyesti potilaan hampaiden tai huulten päälle.
 5. Aseta kerta-annosasettimen kärki kielen alle ja tähtää potilaan suunpohjaan.
- HUOMAUTUS: Vältä koskettamasta limakalvoja kerta-annosasettimen kärjellä.



6. Aseta tabletti potilaan kielen alle painamalla vihreää mäntää ja varmista, että tabletti on oikeassa paikassa.



Hävitä kerta-annosetin sairaalan käytäntöjen ja paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liite IV
Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt sufentaniilia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Opioidien aiheuttama hyperalgesia (OIH) on vakiintunut ilmiö, eikä minkään tietyn opioidin ole johdonmukaisesti osoitettu olevan vapaa OIH-vaikutuksista. PRAC katsoo, että kaikkien sufentaniilia sisältävien tuotteiden tuoteselosteet olisi päivitettävä siten, että niihin sisällytetään asianmukainen varoitus tämän ilmiön ominaispiirteistä ja siitä, miten toimia, kun sen esiintymistä epäillään. Sen vuoksi ehdotetaan, että SmPC:n kohta 4.4 ja pakkausselosteen kohta 2 päivitetään.

On olemassa näyttöä ja useita julkaisuja siitä, että opioidien ja gabapentinoidien samanaikainen käyttö lisää opioidien yliannostuksen, hengitystoimintojen lamaanumisen ja kuoleman riskiä, jota pidetään luokkavaikutuksena. Tuotetiedoissa on vastaava varoitus.

Kirjallisuusnäyttö viittaa havainnointi- ja interventiotutkimusten perusteella siihen, että opioidit ovat sentraalisen uniapnean (CSA) riskitekijä.

On myös näyttöä siitä, että opioidit lisäävät riskiä annosriippuvaisesti ja että vaikutus on korjautuva, kun opioidit keskeytetään tai annosta pienennetään. Aiheesta on löydetty entistä enemmän tekijänoikeudettomia julkaisuja, jotka viittaavat opioidien luokkavaikutukseen. On olemassa uskottava teoria, jonka mukaan opioidien vaikutus keskushermostoon vaikuttaa hengityssykliin. Tuotetiedot päivitetään vastaavasti.

Lopuksi ehdotetaan, että valmisteyhteenvedon kohta 4.4 ja pakkausselosteen kohta 2, jotka koskevat väärinkäyttöpotentiaalia ja toleranssia muiden sufentaniilia sisältävien valmisteiden kanssa, yhdenmukaistetaan.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet sufentaniilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että sufentaniilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.