

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dzuveo 30 mikrograma sublingvalna tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sublingvalna tableta sadrži 30 mikrograma sufentanila (u obliku citrata). Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta.

Plosnata tableta plave boje sa zaobljenim rubovima i promjerom 3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dzuveo je indiciran za zbrinjavanje akutne umjerene do teške boli u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Dzuveo treba davati zdravstveni radnik isključivo u okruženju koje je pod liječničkim nadzorom. Okruženje pod liječničkim nadzorom mora imati opremu i osoblje osposobljeno za otkrivanje i liječenje hipoventilacije te dostupnost dopunskog kisika i opioidnih antagonista, kao što je nalokson. Dzuveo smiju propisivati i davati samo zdravstveni radnici s iskustvom upravljanja opioidnom terapijom, posebice nuspojavama opioida, kao što je respiratorna depresija (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Dzuveo se isporučuje u jednokratnom aplikatoru za jednu dozu koju treba dati pružatelj zdravstvenih usluga ovisno o potrebama pojedinog bolesnika, ali ne više od jednom svaki sat, što rezultira maksimalnom dozom od 720 mikrograma na dan. U bolesnika s većim intenzitetom boli jedan sat nakon početka liječenja sufentanilom bilo je potrebno češće ponovno doziranje u usporedbi s bolesnicima s nižim intenzitetom boli nakon jednog sata.

Dzuveo se ne smije primjenjivati dulje od 48 sati.

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebna nikakva posebna prilagodba doze. Međutim, starije bolesnike treba pomno promatrati radi nuspojava sufentanila (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sufentanil treba davati oprezno bolesnicima s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sufentanila u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za sublingvalnu primjenu.

Dzuveo treba davati zdravstveni radnik isključivo iz jednokratnog aplikatora za jednu dozu (vidjeti dio 6.6.). Aplikator zdravstvenom radniku služi kao pomagalo za stavljanje tablete pod jezik, prema potrebi i zahtjevu bolesnika, pri čemu između doza treba proći najmanje jedan sat.

Sublingvalna tableta koja je stavljena pod jezik treba se otopiti pod jezikom te se ne smije žvakati ili progutati. Ako se proguta, oralna bioraspoloživost lijeka Dzuveo je samo 9 % što bi rezultiralo dozom koja je manja od terapijske doze. Bolesnici ne smiju jesti niti piti te trebaju što manje govoriti tijekom 10 minuta nakon svake doze sufentanila u obliku sublingvalne tablete od 30 µg. U slučaju pretjerane suhoće usta, bolesnicima se mogu dati kockice leda. Neke netopljive pomoćne tvari u tableti mogu ostati u ustima nakon što se otapanje dovrši. To je normalno i ne naznačuje nedostatak apsorpcije sufentanila iz tablete.

Vidjeti dio 6.6. radi uputa o rukovanju Dzuveo sublingvalnom tabletom i aplikatorom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Znatna respiratorna depresija ili smanjenje funkcije pluća.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Respiratorna depresija

Sufentanil može uzrokovati respiratornu depresiju čiji je stupanj/težina povezan s dozom. Respiratorne učinke sufentanila potrebno je procijeniti kliničkim praćenjem, npr. brzine disanja, razine sedacije i zasićenosti kisikom. Bolesnici s većim rizikom su oni s oštećenjem respiratorne funkcije ili smanjenom respiratornom rezervom. Respiratorna depresija uzrokovana sufentanilom može se suzbiti opioidnim antagonistima. Možda će biti potrebna ponovljena primjena antagonista jer trajanje respiratorne depresije može biti dulje od trajanja djelovanja antagonista (vidjeti dio 4.9.).

Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna uporaba sufentanila i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativnim lijekovima treba se ograničiti na bolesnike za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće ili kada se sufentanil upotrebljava u hitnim slučajevima.

Intrakranijalni tlak

Sufentanil treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji mogu biti posebno osjetljivi na cerebralne učinke zadržavanja CO₂, poput onih s dokazanim povišenim intrakranijalnim tlakom ili poremećajem svijesti. Sufentanil može prikriti klinički tijek u bolesnika s ozljedom glave. Savjetuje se oprez pri primjeni sufentanila u bolesnika s tumorima mozga.

Kardiovaskularni učinci

Sufentanil može izazvati bradikardiju. Stoga se savjetuje oprez pri primjeni u bolesnika s prethodnim ili postojećim bradiaritmijama.

Sufentanil može prouzročiti hipotenziju, posebice u bolesnika s hipovolemijom. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za održavanje stabilnog arterijskog tlaka.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Sufentanil se prvenstveno metabolizira u jetri te se izlučuje u urinu i izmetu. Trajanje aktivnosti može se produžiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega. Dostupni su samo ograničeni

podaci o primjeni sufentanila u tih bolesnika. Bolesnike s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre ili teškim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti zbog simptoma predoziranja sufentanilom (vidjeti dio 4.9.).

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljanom primjenom opioida mogu se razviti tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD).

Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Dzuveo mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika koji imaju poremećaj uzimanja opojnih sredstava (uključujući poremećaj uzimanja alkohola) u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (roditelji ili braća i sestre), trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika s drugim psihičkim poremećajima (npr. velikom depresijom, anksioznošću i poremećajima osobnosti) u osobnoj anamnezi.

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Gastrointestinalni učinci

Sufentanil kao agonist μ -opioidnih receptora može usporiti gastrointestinalnu pokretljivost. Stoga se savjetuje oprez pri primjeni sufentanila u bolesnika s rizikom od ileusa.

Sufentanil kao agonist μ -opioidnih receptora može uzrokovati grčenje Oddijeva sfinktera. Stoga se savjetuje oprez pri primjeni sufentanila u bolesnika s bolešću žučnog trakta, uključujući akutni pankreatitis.

Hiperalgizija izazvana opioidima

Kao i kod drugih opioida, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na povišenu dozu sufentanila nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti vjerojatnost razvoja hiperalgizije izazvane opioidima. Može biti indicirano sniziti dozu sufentanila, prekinuti terapiju sufentanilom ili ponovno procijeniti liječenje.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-e ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s enzimom citokrom P450-3A4

Sufentanil se prvenstveno metabolizira humanim enzimom citokrom P450-3A4. Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4, može znatno povećati sistemsku izloženost sublingvalnom sufentanilu (povećanje maksimalnih razina u plazmi (C_{max}) od 19 %, povećanje ukupne izloženosti djelatnoj tvari (AUC) od 77 %) te produljiti vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije za 41 %. Ne mogu se isključiti slični učinci s drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazol, ritonavir). Svaka promjena djelotvornosti/podnošljivosti povezana s povećanom izloženosti u praksi bi se nadoknadila povećanjem količine vremena među dozama (vidjeti dio 4.2.).

Interakcije s blokatorima kalcijevih kanala ili beta blokatorima

Incidencija i stupanj bradikardije i hipotenzije sa sufentanilom mogu biti veći u bolesnika s kroničnom terapijom blokatorima kalcijevih kanala ili beta blokatorima.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju te lijekove te ih je potrebno pomno pratiti.

Depresori središnjeg živčanog sustava

Istodobna primjena depresora središnjeg živčanog sustava, uključujući barbiturate, benzodiazepine, neuroleptike ili druge opioide, halogene plinove ili druge neselektivne depresore središnjeg živčanog sustava (npr. alkohol) može pojačati respiratornu depresiju.

Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Pri razmatranju primjene sufentanila u bolesnika koji uzimaju depresor središnjeg živčanog sustava, potrebno je procijeniti trajanje primjene depresora središnjeg živčanog sustava i odgovor bolesnika na lijek, uključujući stupanj tolerancije koja se razvila na depresiju središnjeg živčanog sustava. Ako se donese odluka o početku primjene sufentanila, potrebno je pažljivo pratiti bolesnika i razmotriti propisivanje manje doze istodobno primijenjenog depresora središnjeg živčanog sustava.

Serotoninergički lijekovi

Istodobna primjena sufentanila sa serotoninergičkim lijekovima, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitora monoaminooksidaze (MAOI), može povećati rizik od serotoninskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život. Inhibitori monoaminooksidaze ne smiju se uzimati dva tjedna prije primjene lijeka Dzuveo ni tijekom primjene lijeka Dzuveo.

Ostali

Interakcije s drugim proizvodima koji se primjenjuju sublingvalno ili proizvodima koji su namijenjeni za razrjeđivanje / uspostavljanje učinka u usnoj šupljini nisu procijenjene te je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni sufentanila u trudnica ili je njihova količina ograničena. Ispitivanja provedena na životinjama utvrdila su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Sufentanil se ne smije upotrebljavati u trudnoći jer prolazi kroz posteljicu, a respiratorno središte fetusa osjetljivo je na opijate. Ako se tijekom tog razdoblja sufentanil daje majci, protulijek za dijete treba biti lako dostupan. Nakon dugoročnog liječenja sufentanilom može doći do simptoma ustezanja (apstinencijske krize) u novorođenčeta.

Ne preporučuje se primjena sufentanila tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne upotrebljavaju kontracepciju.

Dojenje

Sufentanil se izlučuje u majčino mlijeko do te mjere da su izgledni učinci na novorođenčad/dojenčad. Mora se donijeti odluka o prestanku dojenja ili trajnom/privremenom prekidu terapije sufentanilom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima sufentanila na plodnost. Istraživanja provedena na štakorima pokazala su smanjenu plodnost i povećanu smrtnost embrija (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sufentanil značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba savjetovati da ne voze niti rade sa strojevima ako uoče somnolenciju, omaglicu ili poremećaj vida tijekom uzimanja sufentanila ili nakon liječenja sufentanilom. Bolesnici smiju voziti i raditi sa strojevima samo ako je proteklo dovoljno vremena od posljednje primjene sufentanila.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnija nuspojava sufentanila je respiratorna depresija, koja je u kliničkim ispitivanjima sufentanila bila prisutna u stopi od 0,6 %.

Najčešće zabilježene nuspojave lijekova koji sadržavaju sufentanil u kliničkim ispitivanjima i na temelju iskustva nakon stavljanja na tržište su mučnina, povraćanje i pireksija ($\geq 1/10$ bolesnika) (vidjeti dio 4.4.).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave koje su identificirane u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja na tržište s drugim lijekovima koji sadržavaju sufentanil nalaze se u tablici u nastavku. Učestalost se određuje kako slijedi:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	od $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često	od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko	od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Bronhitis Infektivni konjunktivitis Faringitis	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Lipom	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija Leukocitoza	Trombocitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost		Anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hipokalcemija Hipoalbuminemija Hipokalemija Hiponatrijemija	Hipomagnezijemija Hipoproteinemija Hiperkalemija Šećerna bolest Hiperglikemija Hiperlipidemija Hipofosfatemija Hipovolemija	

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica Anksioznost Stanje konfuzije	Agitacija Apatija Konverzivni poremećaj Dezorijentacija Euforično raspoloženje Halucinacija Promjene mentalnog stanja Živčanost	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja Omaglica Somnolencija Sedacija	Tremor Ataksija Distonija Hiperrefleksija Tremor Peckanje Presinkopa Parestezija Hipoestezija Letargija Poremećaj pamćenja Migrena Tenzijska glavobolja	Konvulzije Koma
Poremećaji oka			Bol oka Poremećaj vida	Mioza
Srčani poremećaji		Tahikardija Sinusna tahikardija	Bradikardija Angina pectoris Atrijalna fibrilacija Ventrikularne ekstrasistole	
Krvožilni poremećaji		Hipotenzija Hipertenzija	Ortostatska hipertenzija Navala crvenila Dijastolička hipotenzija Ortostatska hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Hipoksija Faringolarinalna bol Respiratorna depresija	Bradipneja Epistaksa Štucanje Apneja Atelektaza Hipoventilacija Plućna embolija Plućni edem Respiratorni distres Zatajenje disanja Piskanje pri disanju	Respiratorni zastoj

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje	Zatvor Dispepsija Nadutost Suha usta	Proljev Eruktacija Nagon na povraćanje Nelagoda u abdomenu Distenzija abdomena Bol u gornjem dijelu abdomena Epigastrična nelagoda Gastritis Bolest gastroezofagealnog refluksa Oralna hipoestezija	
Poremećaji jetre i žuči			Hiperbilirubinemija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus	Hiperhidroza Hipoestezija lica Generalizirani pruritus Plikovi Osip Suha koža	Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićni grčevi Trzanje mišića	Bol u leđima Mišićno-koštana bol Mišićno-koštana bol u prsnom košu Bol u udovima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna retencija	Odgajanje uriniranja Oligurija Zatajenje bubrega Bol u mokraćnom sustavu	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija		Osjećaj vrućine Umor Astenija Zimica Lokalno oticanje Nekardijalna bol u prsnom košu Nelagoda u prsnom košu	Sindrom ustezanja (apstinencijske krize)

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Pretrage		Smanjena zasićenost kisikom Povišena tjelesna temperatura	Povišeni krvni tlak Smanjena brzina disanja Povišena razina glukoze u krvi Povišena razina bilirubina u krvi Smanjeno izlučivanje urina Povišena razina aspartat aminotransferaze Povišena razina ureje u krvi Elektrokardiogram T-vala abnormalan Elektrokardiogram abnormalan Povišena razina jetrenih enzima Abnormalni pokazatelji funkcije jetre	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Postoperativna anemija	Mučnina tijekom postupka Postoperativni ileus Povraćanje tijekom postupka Komplikacija gastrointestinalne stome Bol tijekom postupka	

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Predoziranje sufentanilom manifestira se pretjeranošću njegovih farmakoloških učinaka. Ovisno o individualnoj osjetljivosti, klinička slika određuje se stupnjem respiratorne depresije. To može biti u rasponu od hipoventilacije do respiratornog zastoja. Drugi simptomi koji mogu nastati su gubitak svijesti, koma, kardiovaskularni šok i krutost mišića.

Liječenje

Liječenje predoziranja sufentanilom treba biti usmjereno na liječenje simptoma agonizma μ -opioidnih receptora, uključujući davanje kisika. Primarnu pozornost treba posvetiti opstrukciji dišnih putova i nužnosti potpomognute ili kontrolirane ventilacije.

Antagonist opijata (npr. nalokson) treba primijeniti u slučaju respiratorne depresije. To ne isključuje primjenu izravnijih protumjera. Treba uzeti u obzir kraće trajanje djelovanja antagonistu opijata u usporedbi sa sufentanilom. U tom slučaju, opioidni antagonist može se davati u više navrata ili infuzijom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: anestetici, opioidni anestetici, ATK oznaka: N01AH03.

Mehanizam djelovanja

Sufentanil je sintetički, snažan opioid s izrazito selektivnim vezivanjem na μ -opioidne receptore. Sufentanil djeluje kao potpuni agonist μ -opioidnih receptora. Sufentanil ne inducira otpuštanje histamina. Svi učinci sufentanila mogu se odmah i potpuno blokirati primjenom specifičnog antagonistu kao što je nalokson.

Primarni farmakodinamički učinci

Analgezija

Smatra se da je analgezija inducirana sufentanilom posredovana aktivacijom μ -opioidnih receptora prvenstveno unutar središnjeg živčanog sustava kako bi se izmijenili procesi koji utječu na percepciju i odgovor na bol. U ljudi je potentnost od sedam do deset puta veća od fentanila te od 500 do 1000 puta veća nego od morfina (primijenjenog peroralno). Visoka lipofilnost sufentanila omogućuje da se primjeni sublingvalno i postigne brz nastup analgetskog učinka.

Sekundarni farmakodinamički učinci

Respiratorna depresija

Sufentanil može uzrokovati respiratornu depresiju (vidjeti dio 4.4.), a potiskuje i refleks kašlja.

Druge nuspojave središnjeg živčanog sustava

Poznato je da visoke doze intravenski primijenjenog sufentanila uzrokuju krutost mišića, vjerojatno kao posljedica utjecaja na crnu tvar i striatnu jezgru. Hipnotička aktivnost može se prikazati promjenama na EEG-u.

Gastrointestinalni učinci

Analgezijske koncentracije sufentanila u plazmi mogu izazvati mučninu i povraćanje iritacijom kemoreceptorske okidačke zone.

Gastrointestinalni učinci sufentanila uključuju smanjenu propulzivnu pokretljivost, smanjenu sekreciju i povećani tonus mišića (sve do grčenja) sfinktera gastrointestinalnog trakta (vidjeti dio 4.4.).

Kardiovaskularni učinci

Male doze intravenskog sufentanila povezana s vjerojatnošću vagalne (kolinergičke) aktivnosti uzrokuju blagu bradikardiju i blago smanjenu sistemsku vaskularnu otpornost bez značajnog snižavanja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

Kardiovaskularna stabilnost također je posljedica minimalnih učinaka na srčano predopterećenje,

brzinu srčanog protoka i miokardijalnu potrošnju kisika. Nisu zapaženi izravni učinci sufentanila na funkciju miokarda.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Analgezija

Djelotvornost lijeka Dzuveo procijenjena je u dva dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja koja su uključivala 221 bolesnika s umjerenom do teškom akutnom postoperativnom boli (intenzitet boli ≥ 4 na ljestvici od 0 do 10) nakon operacije abdomena (praćena do 48 sati) ili ortopedske operacije (operacija čukljeva) (praćena do 12 sati). Od 221 bolesnika, 147 je primilo aktivno liječenje, a 74 je primalo placebo. Bolesnici su bili pretežito žene (63 %), srednja vrijednost dobi bila je 41 godina (raspon od 18 do 74 godine), ITM od 15,8 do 53,5 kg/m², rasa je bila pretežito bijela (69 %) i crna ili afroamerička (21 %). Srednja vrijednost (standardna pogreška) početnog intenziteta u ovim ispitivanjima bila je 6,48 (0,21) za 12-satno ispitivanje operacije čukljeva u bolesnika liječenih sufentanilom i 5,98 (0,30) u bolesnika koji su primali placebo. U ispitivanju operacije abdomena, srednja vrijednost početnog intenziteta boli bila je 5,61 (0,13) u bolesnika liječenih sufentanilom i 5,48 (0,18) u bolesnika koji su primali placebo.

U oba je ispitivanja primarna mjera ishoda djelotvornosti bio vremenski ponderirani zbroj razlike intenziteta boli (engl. *sum of pain intensity difference*, SPID) prema početnoj vrijednosti (izmjereno na brojčanoj ljestvici s 11 točaka) tijekom 12 sati (SPID12). Bolesnici koji su uzimali Dzuveo imali su srednju vrijednost SPID12 rezultata višu od one u bolesnika koji su uzimali placebo (25,8 u usporedbi s 13,1) u bolesnika s operacijom abdomena ($p < 0,001$) i (5,93 u usporedbi s -6,7) u bolesnika s operacijom čukljeva ($p = 0,005$).

U oba ispitivanja dopuštena je analgezija za hitno ublažavanje boli, s većim udjelom bolesnika u skupini koja je uzimala placebo kojima je bio potreban lijek za hitno ublažavanje boli zbog neodgovarajuće analgezije (64,8 %, 100 %, operacija abdomena, operacija čukljeva) nego u skupini koja je primala sufentanil (27,1 %, 70,0 %; operacija abdomena, operacija čukljeva). Početak analgezije, mjeren razlikom intenziteta boli u usporedbi s početnim vrijednostima, bio je brži ($p < 0,05$) za sufentanil u odnosu na placebo za 15 minuta nakon prve doze u ispitivanju operacije abdomena i 30 minuta u ispitivanju operacije čukljeva. Većina (> 90 %) zdravstvenih radnika ocijenila je lijek Dzuveo jednostavnim za upotrebu.

U dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja, srednja vrijednost broja doza korištenih u prvih 6 sati doziranja iznosila je 2,8 tableta, uz manje često doziranje u sljedećih 6 sati (srednja vrijednost od 1,7 tableta). Tijekom 24 sata, srednja vrijednost broja primijenjenih doza lijeka Dzuveo bila je 7,0 (210 mikrograma dnevno). U bolesnika s većim intenzitetom boli jedan sat nakon početka liječenja lijekom Dzuveo, bilo je potrebno češće ponovno doziranje u usporedbi s bolesnicima s nižim vrijednostima intenziteta boli nakon jednog sata.

Respiratorna depresija

Analgezijske doze sufentanila rezultirale su učincima respiratorne depresije u nekih bolesnika u kliničkim ispitivanjima, međutim kod nijednog bolesnika liječenog lijekom Dzuveo nije bila potrebna primjena lijeka za reverziju opioidnog učinka (npr. naloksone).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika sufentanila nakon primjene lijeka Dzuveo može se opisati kao dvodijelni model s apsorpcijom prvog reda. Ovim putem primjene dolazi do veće apsolutne bioraspoloživosti nego peroralnom primjenom (gutanjem), izbjegavanjem intestinalnog metabolizma i metabolizma prvog prolaska kroz jetru putem enzima CYP3A4. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti nakon jedne sublingvalne primjene tablete sufentanila u odnosu na jednominutnu intravenoznu infuziju iste doze sufentanila bila je 53 %.

U ispitivanju sa sublingvalnom tabletom sufentanila od 15 mikrograma (s jednakom formulacijom kao i u tableti od 30 mikrograma), uočena je znatno manja bioraspoloživost od 9 % nakon peroralnog unosa (gutanja). Bukalna primjena pokazala je povećanu bioraspoloživost od 78 % kada

su tablete postavljene ispred prednjih donjih zuba.

Maksimalne koncentracije sufentanila postižu se otprilike 60 minuta nakon jedne doze; to se skraćuje na otprilike 40 minuta nakon ponavljanja doziranja svaki sat. Kada se Dzuveo primjenjuje svakih sat vremena, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se u sedam doza.

Distribucija

Središnji volumen distribucije nakon intravenske primjene sufentanila iznosi otprilike 14 litara, a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi otprilike 350 litara.

Biotransformacija

Biotransformacija se odvija prvenstveno u jetri i tankom crijevu. Sufentanil se u ljudi uglavnom metabolizira enzimskim sustavom citokrom P450-3A4 (vidjeti dio 4.5.). Sufentanil se brzo metabolizira u niz neaktivnih metabolita, pri čemu su oksidacijska N- i O-dealkilacija glavni putevi eliminacije.

Eliminacija

S lijekom Dzuveo, klirens prve doze u tipičnog bolesnika težine 78,5 kg i starosti 47 godina je 84,2 l/h. Klirens u stanju dinamičke ravnoteže je 129,3 l/h. Težina i dob bolesnika ključne su kovarijate klirensa.

Nakon jednokratne primjene lijeka Dzuveo zabilježena je srednja vrijednost poluvijeka terminalne faze od 13,4 sati (raspon od 2,5 do 34,4 sati). Nakon višestrukih primjena, opažena je dulja srednja vrijednost terminalnog poluvijeka od 15,7 sati (raspon od 2,4 do 42,7 sati), zbog većih koncentracija sufentanila u plazmi postignutih nakon ponovljenog doziranja i zbog mogućnosti kvantificiranja tih koncentracija tijekom dužeg vremenskog perioda.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Uz primjenu lijeka Dzuveo, kliničko trajanje analgezije je u velikoj mjeri određeno vremenom koje je potrebno da se koncentracija sufentanila u plazmi smanji od C_{max} do 50 % C_{max} -a nakon prekida doziranja (poluvijek ovisan o kontekstu ili $CST_{1/2}$, engl. *context sensitive half-time*), a ne terminalnim poluvijekom. Nakon jednokratne doze ili višestrukih doza svaki sat tijekom 12 sati, medijan $CST_{1/2}$ -a ostao je 2,3 sata: stoga, sublingvalni način primjene doza znatno produljuje trajanje djelovanja povezanog s intravenskom primjenom sufentanila ($CST_{1/2}$ od 0,1 sati). Slične vrijednosti $CST_{1/2}$ zabilježene su nakon jednokratne i ponovljene primjene, pokazujući da postoji predvidljivo i dosljedno trajanje djelovanja nakon višestrukog doziranja sublingvalne tablete.

Bolesnici su tražili doziranje lijekom Dzuveo koje održava koncentraciju sufentanila u plazmi u prosjeku od 40 – 50 pg/ml u 12 sati, bez učinka utemeljenog na dobi ili indeksu tjelesne mase (ITM) ili blagom do umjerenom oštećenju funkcije bubrega ili jetre.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Analizom populacijske farmakokinetike provedenom na koncentraciji sufentanila u plazmi nakon primjene lijeka Dzuveo bubrežna funkcija nije zabilježena kao značajna kovarijata za klirens. Međutim, zbog ograničenog broja bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji su ispitivani, u tih bolesnika Dzuveo treba oprezno primjenjivati (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju analize populacijske farmakokinetike za Dzuveo, funkcija jetre nije zabilježena kao

značajna kovarijata za klirens. Zbog ograničenog broja bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, možda nije bio zabilježen potencijalni učinak disfunkcije jetre kao kovarijate za klirens. Stoga Dzuveo treba oprezno primjenjivati u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Nema farmakokinetičkih podataka za sufentanil u pedijatrijskih bolesnika.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja populacije primjenom lijeka Dzuveo u starijih osoba. Analiza populacijske farmakokinetike za lijek Dzuveo pokazala je učinak dobi uz smanjenje klirensa od 18 % u starijih osoba (starijih od 65 godina).

Učinak ITM-a na doziranje

Analiza populacijske farmakokinetike s težinom kao kovarijatom pokazala je da su bolesnici s višim ITM-om primali učestalije doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja plodnosti i ranog embrionalnog razvoja provedena su u mužjaka i ženki štakora. Povećana smrtnost zabilježena je u svim liječenim skupinama.

Niže stope trudnoće zabilježene su nakon liječenja muških jedinki što upućuje na mogućnost štetnog učinka na plodnost u muških jedinki. Povišena resorpcija fetusa i smanjena veličina legla zabilježena je u ženki koje su primale velike doze, što upućuje na mogućnost fetotoksičnosti, vjerojatno zbog toksičnosti za majku.

Mutagenost

Amesov test nije pokazao mutageno djelovanje sufentanila.

Karcinogenost

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena sa sufentanilom.

Lokalna tolerancija

Dva ispitivanja lokalne tolerancije provedena su u vrećici obraza hrčaka sa sublingvalnim tabletama sufentanila. Na temelju tih ispitivanja zaključeno je da sublingvalne tablete sufentanila nemaju potencijal za lokalnu iritaciju ili je on minimalan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol - E421

Kalcijev hidrogenfosfat

Hipromeloza

Karmelozanatrij, umrežena

Boja indigo carmine - E132

Stearatna kiselina

Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i kisika.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dzuveo se pakira u polipropilenski aplikator za jednu dozu, koji se pakira u vrećicu od poliesterske folije/LDPE/aluminijske folije/LDPE s apsorberom kisika.

Dzuveo će biti dostupan u kutijama od pet i deset komada. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za upotrebu aplikatora za jednu dozu

Proizvod za jednokratnu upotrebu. Nemojte ponovno upotrebljavati.

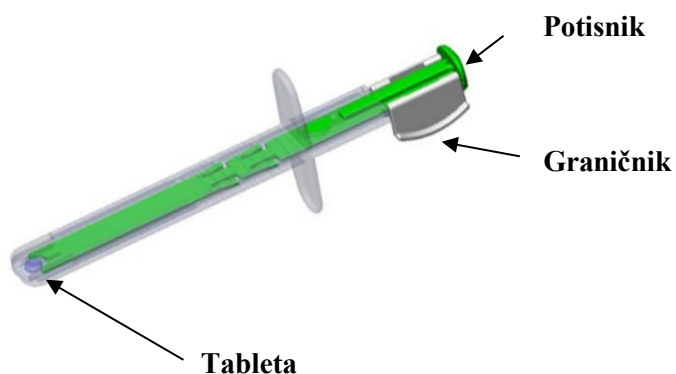
Ne upotrebljavajte ako je vrećica oštećena

Ne upotrebljavajte ako je aplikator za jednu dozu oštećen

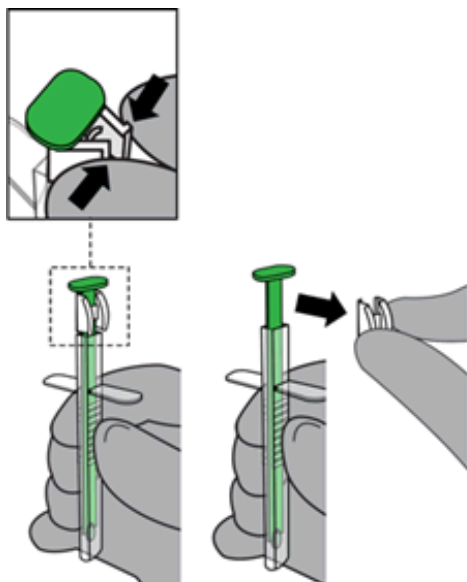
Uputite bolesnika da ne žvače i ne proguta tabletu.

Uputite bolesnika da ne jede i ne pije te da što manje govori tijekom 10 minuta nakon uzimanja tablete.

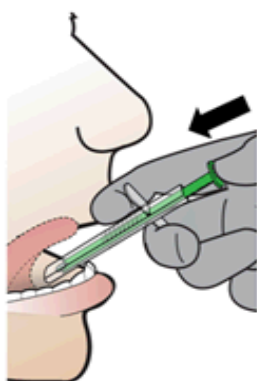
1. Kada ste spremni za primjenu lijeka, otrgnite vrh vrećice s prerezom. Vrećica sadržava jedan prozirni plastični aplikator za jednu dozu s jednom tabletom plave boje na vrhu i paketom apsorbira kisika. Paket apsorbira kisika treba baciti. Sadržaj vrećice prikazan je u nastavku:



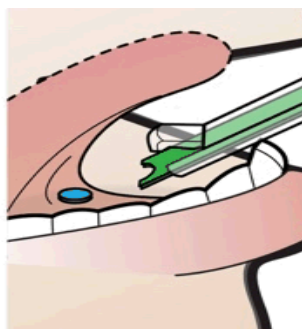
2. Uklonite bijeli graničnik sa zelenog potisnika pritiskanjem strana prema unutra i skidanjem s potisnika. Bacite graničnik.



3. Recite bolesniku da, ako može, jezikom dodirne svod usta.
4. Položite aplikator za jednu dozu lagano na zube ili usne bolesnika.
5. Postavite aplikator za jednu dozu ispod jezika i ciljajte dno usta bolesnika.
NAPOMENA: izbjegavajte izravan dodir sluznice s vrhom aplikatora za jednu dozu.



6. Pritisnite zeleni potisnik da biste stavili tabletu u bolesnikov sublingvalni prostor i provjerite je li tableta na mjestu.



Aplikator za jednu dozu mora se zbrinuti u skladu s propisima institucije i nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire Aguettant

1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1284/001

EU/1/18/1284/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije puštanja u prodaju lijeka Dzuveo u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se o sadržaju i obliku edukacijskih materijala, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i bilo kakve druge aspekte programa, dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Dzuveo na tržištu svi zdravstveni radnici (liječnici, bolnički ljekarnici i medicinske sestre) za koje se očekuje da će propisivati/primjenjivati lijek dobiju vodič za zdravstvene radnike, u kojem se navode ključne informacije za sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka Dzuveo, uključujući:

- način primjene uređaja;
- minimalni interval doziranja jedne sublingvalne tablete po satu, radi sprječavanja/minimizacije važnog utvrđenog rizika respiratorne depresije i važnog potencijalnog rizika predoziranja;
- ključnu poruku koju treba prenijeti tijekom savjetovanja bolesnika o mogućoj depresiji dišnog

sustava/predoziranju;

- detaljne upute o tome kako postupati s predoziranjem / respiratornom depresijom.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA S PET ILI DESET VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Dzuveo 30 mikrograma sublingvalne tablete
sufentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadržava 30 mikrograma sufentanila (u obliku citrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 sublingvalna tableta u aplikatoru za jednu dozu.
5 x 1 sublingvalna tableta u aplikatoru za jednu dozu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena
Isključivo za upotrebu s aplikatorom za jednu dozu.
Nemojte žvakati niti progutati tabletu.
Minimalni interval doziranja od 1 sat.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i kisika.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1284/001 5 x 1 tableta u aplikatoru za jednu dozu.
EU/1/18/1284/002 10 x 1 tableta u aplikatoru za jednu dozu.

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Dzuveo 30 mikrograma sublingvalna tableta
sufentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadržava 30 mikrograma sufentanila (u obliku citrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 aplikator za jednu dozu koji sadržava 1 sublingvalnu tabletu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena
Isključivo za upotrebu s aplikatorom za jednu dozu.
Primijenite lijek odmah nakon otvaranja vrećice.
Nemojte žvakati niti progutati tabletu.
Minimalni interval doziranja od 1 sat.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i kisika.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

APLIKATOR ZA JEDNU DOZU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dzuevo 30 µg sublingvalna tableta
sufentanil

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Dzuveo 30 mikrograma sublingvalna tableta sufentanil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Dzuveo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Dzuveo
3. Kako uzimati Dzuveo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dzuveo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Dzuveo i za što se koristi

Djelatna tvar lijeka Dzuveo je sufentanil, koji se ubraja u skupinu snažnih lijekova protiv bolova pod nazivom opiodi.

Sufentanil se primjenjuje za liječenje iznenadne umjerene do teške boli u odraslih u liječnički nadziranom okruženjima, kao što je bolnica.

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Dzuveo

Nemojte uzimati Dzuveo

- ako ste alergični na sufentanil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate ozbiljan problem s plućima ili disanjem.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Dzuveo. Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije liječenja ako:

- bolujete od bilo kojeg stanja koje utječe na vaše disanje (kao što je astma, piskanje pri disanju ili nedostatak zraka). S obzirom na to da Dzuveo može utjecati na disanje, vaš liječnik ili medicinska sestra provjeravat će vaše disanje tijekom liječenja;
- ste imali ozljedu glave ili tumor na mozgu;
- imate problema sa srcem i cirkulacijom, posebice usporenim radom srca, nepravilnim otkucajima srca, niskim volumenom krvi ili niskim krvnim tlakom;
- imate umjerene do teške probleme s jetrom ili teške probleme s bubrezima, jer ti organi utječu na način na koji vaše tijelo razgrađuje i eliminira lijek;
- imate neuobičajeno sporu probavu;
- bolujete od bolesti žučnog mjehura ili gušterače;
- ste Vi ili bilo tko u Vašoj obitelji ikada zloupotrijebili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima koji se izdaju na recept ili nezakonitim drogama („ovisnost”);
- ste pušač;
- ste ikada imali problema s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste se liječili kod psihijatra zbog drugih psihičkih bolesti.

Ovaj lijek sadrži sufentanil, koji pripada opioidnim lijekovima. Ponavljana primjena opioidnih

lijekova protiv boli može rezultirati smanjenom učinkovitošću lijeka (priviknete se na njega). Također može uzrokovati ovisnost i zlouporabu, što može dovesti do predoziranja opasnog po život. Ako ste zabrinuti da biste mogli postati ovisni o lijeku Dzuveo, važno je da se posavjetujete sa svojim liječnikom.

Pitajte svog liječnika za savjet DOK uzimate lijek Dzuveo:

- ako osjećate bol ili imate povećanu osjetljivost na bol (hiperalgezija) koja se ne smanjuje uz višu dozu lijeka koju Vam je propisao liječnik.

Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Dzuveo:

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

- Dzuveo može uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem kao što su apneja u spavanju (prekidi u disanju tijekom spavanja) i hipoksemija povezana sa spavanjem (niska razina kisika u krvi). Simptomi mogu uključivati prekide u disanju tijekom spavanja, buđenje noću zbog nedostatka zraka, teškoće s održavanjem neprekinutosti sna ili prekomjernu pospanost tijekom dana. Ako Vi ili netko drugi primijeti da imate takve simptome, obratite se liječniku. Liječnik može razmotriti smanjenje doze lijeka.

Djeca i adolescenti

Dzuveo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Dzuveo

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebice obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo što od navedenog u nastavku:

- Ketokonazol, koji se upotrebljava za liječenje gljivičnih infekcija, može utjecati na način na koji vaše tijelo razgrađuje sufentanil.
- Bilo koji lijek koji vas može učiniti pospanima (ima sedativni učinak), kao što su tablete za spavanje, lijekovi za liječenje tjeskobe (npr. benzodiazepini), trankvilizatori ili drugi opioidni lijekovi jer mogu povećati rizik od teških problema s disanjem, uzrokovati komu te mogu biti opasni po život.
- Lijekove za liječenje depresije koji se zovu inhibitori monoaminoksidaze (MAO inhibitori). Ti se lijekovi ne smiju uzimati dva tjedna prije početka uzimanja lijeka Dzuveo ni tijekom uzimanja lijeka Dzuveo.
- Lijekove za liječenje depresije koji se zovu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRIs). Ne preporučuje se istodobna primjena tih lijekova i lijeka Dzuveo.
- Lijekove koji se koriste za liječenje epilepsije, neuropatske boli ili tjeskobe (gabapentin i pregabalin), jer mogu povećati rizik od predoziranja opioidima i respiratorne depresije te mogu biti opasni po život.
- Druge lijekove koji se uzimaju sublingvalno (stavljani pod jezik gdje se otapaju) ili lijekove koji djeluju u ustima (npr. nistatin, tekućina ili pastile koje držite u ustima radi liječenja gljivičnih infekcija), jer nije ispitan njihov učinak na lijek Dzuveo.
- Redovito propisivani opioidni lijek (npr. morfin, kodein, fentanil, hidromorfon, oksikodon).
- Lijekove koji se primjenjuju za liječenje visokog krvnog tlaka ili angine (bol u prsima) poznati kao blokatori kalcijevih kanala ili beta blokatori, npr. diltiazem i nifedipin.

Dzuveo s alkoholom

Nemojte piti alkohol dok uzimate Dzuveo. Može povećati rizik od teških problema s disanjem.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

Dzuveo se ne smije uzimati tijekom trudnoće niti ga smiju koristiti žene reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju.

Dzuveo se izlučuje u majčino mlijeko i može uzrokovati nuspojave u dojenog djeteta. Dojenje se ne preporučuje tijekom uzimanja lijeka Dzuveo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dzuveo utječe na vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima jer može uzrokovati pospanost, omaglicu ili poremećaje vida. Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako primijetite bilo koji od ovih simptoma tijekom ili nakon liječenja sufentanilom. Smijete voziti i upravljati strojevima samo ako je proteklo dovoljno vremena nakon posljednje doze lijeka Dzuveo.

Dzuveo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Dzuveo

Ovaj lijek mora vam dati liječnik ili medicinska sestra pomoću uređaja za davanje jedne doze. Nećete si sami davati ovaj proizvod.

Dzuveo se upotrebljava samo u liječnički nadziranom okruženju, kao što je bolnica. Propisuje ga samo liječnik koji ima iskustva u primjeni snažnih lijekova protiv bolova kao što je sufentanil i zna kakve učinke može na vas imati, osobito na disanje (vidjeti prethodno navedena Upozorenja i mjere opreza).

Preporučena doza je maksimalno jedna sublingvalna tableta od 30 mikrograma na sat. Zdravstveni radnik dat će vam sublingvalnu tabletu koristeći se jednokratnim aplikatorom za jednu dozu. Aplikator će pomoći zdravstvenom radniku da vam postavi tabletu pod jezik. Tablete se otapaju pod jezikom i ne smiju se žvakati niti progutati jer tableta nije učinkovita za smanjenje boli ako se ne omogući njezino otapanje pod jezikom. Ne smijete jesti niti piti te trebate što manje govoriti tijekom 10 minuta nakon svake doze.

Nakon primanja doze nećete dobiti drugu dozu barem jedan sat. Maksimalna dnevna doza je 720 mikrograma (24 tablete na dan).

Dzuveo se ne smije upotrebljavati dulje od 48 sati.

Medicinsko osoblje će nakon liječenja zbrinuti aplikator na odgovarajući način.

Ako primijenite više lijeka Dzuveo nego što ste trebali

Simptomi predoziranja uključuju teške probleme s disanjem kao što su sporo i plitko disanje, gubitak svijesti, izrazito nizak krvni tlak, kolaps i krutost mišića. Ako se počnu pojavljivati ti simptomi, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Najozbiljnije nuspojave su teški problemi s disanjem, kao što je sporo i plitko disanje, što može dovesti i do zaustavljanja disanja.

Ako osjetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

Mučnina, povraćanje i općeniti osjećaj vrućine.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- Nemogućnost spavanja ili poteškoće pri spavanju, osjećaj tjeskobe ili zbunjenosti, omaglica.
- Glavobolja, omamljenost, osjećaj pospanosti.
- Povećana brzina otkucaja srca, visoki krvni tlak, niski krvni tlak.
- Niska razina kisika u krvi, osjećaj bolova u donjem dijelu grla, sporo plitko disanje.
- Suha usta, flatulencija (puštanje vjetrova), zatvor, probavne smetnje ili refluks.
- Alergijske reakcije, svrbež kože.
- Trzanje i grčevi mišića.
- Nemogućnost uriniranja.
- Ovaj lijek može uzrokovati i promjene u razinama crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica, kalcija, albumina, kalija i natrija u krvi, što se može utvrditi samo pomoću pretraga krvi. Ako radite pretrage krvi, obvezno obavijestite liječnika da uzimate ovaj lijek.

Manje česte nuspojave (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba):

- Upala pluća, crvenilo i upala očiju, upala grla.
- Masne kvržice pod kožom.
- Nemogućnost kontrole šećera u krvi (dijabetes), povišeni kolesterol.
- Osjećaj uznemirenosti, nedostatak interesa ili emocija, nedostatak energije, dezorijentiranost, osjećaj ushićenja, haluciniranje ili viđenje stvari koje nisu tamo, živčanost.
- Problemi pri koordinaciji pokreta mišića, kontrakcije mišića, tremor ili pretjerana treskavica, pretjeranost refleksnih reakcija, peckanje, osjećaj slabosti, neuobičajen osjećaj na koži (trnci, naježena koža), ukočenost općenito, umor, zaboravljivost, migrena, tenzijske glavobolje.
- Poremećaji vida, bol oka.
- Smanjena brzina srca, nepravilni otkucaji srca, angina ili druga nelagoda u prsnom košu.
- Visoki krvni tlak ili niski krvni tlak pri ustajanju, navala crvenila kože.
- Sporo ili otežano disanje (uključujući tijekom spavanja), krvarenje iz nosa, štucanje.
- Bol u prsnom košu i poteškoće s disanjem uzrokovane krvnim ugruškom u plućima, tekućina u plućima, piskanje pri disanju.
- Proljev, podrigivanje, upala želučane sluznice ili gastritis, nadutost, refluks kiseline, nagon na povraćanje, bol u želucu ili neugoda u želucu.
- Nastajanje plikova, pretjerano znojenje, osip, suha koža, utrnulost usta ili lica.
- Bol u leđima, prsnom košu ili drugim dijelovima tijela, bol u udovima.
- Poteškoće pri mokrenju, urin jakog mirisa, bol pri mokrenju, zatajenje bubrega.
- Oticanje, neugodni osjećaji u prsnom košu, zimica i slabost (nedostatak energije).

Ovaj lijek može uzrokovati i promjene u razinama trombocita (koji pomažu u zgrušavanju krvi), magnezija, bjelančevina, šećera, masti, fosfata i plazme u krvi, što se može utvrditi samo pomoću pretraga krvi. Ako radite pretrage krvi, obvezno obavijestite liječnika da uzimate ovaj lijek.

Učestalost je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- Teške alergijske reakcije (anafilaktički šok), konvulzije (napadaji), koma, mala veličina zjenica, crvenilo kože.
- Sindrom ustezanja (apstinencijske krize) koji može uključivati simptome kao što su uznemirenost, tjeskoba, bolovi u mišićima, nesаница, znojenje i zijevanje.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Dzuveo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Vaš liječnik ili medicinska sestra osigurat će:

- da se ovaj lijek ne primjenjuje nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca;
- da se čuva u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i kisika;
- da se ovaj lijek ne upotrebljava ako se jave znakovi kvarenja.

Lijekovi se ne smiju bacati u otpadne vode ili u kućni otpad. Vaš zdravstveni radnik zbrinut će otpad u skladu s propisima bolnice. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Dzuveo sadrži

- Djelatna tvar je sufentanil. Jedna sublingvalna tableta sadržava 30 mikrograma sufentanila (u obliku citrata).
- Drugi sastojci su manitol (E421), kalcijev hidrogenfosfat, hipromeloza, karmelozanatrij, umrežena, boja Indigo Carmine (E132), stearatna kiselina i magnezijev stearat.

Kako Dzuveo izgleda i sadržaj pakiranja

Dzuveo je plosnata sublingvalna tableta plave boje sa zaobljenim rubovima. Promjera je 3 mm i nalazi se unutar aplikatora za jednu dozu (s oznakom [sublingual tablet]). Aplikator s tabletom nalazi se u vrećici.

Svaka vrećica sadržava jedan aplikator i jednu tabletu sufentanila od 30 mikrograma.

Svako pakiranje sadrži pet ili deset vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Laboratoire Aguettant

1, rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Francuska

Ova je uputa zadnji put revidirana u

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za upotrebu aplikatora za jednu dozu

Proizvod za jednokratnu upotrebu / nemojte ponovno upotrebljavati.

Ne upotrebljavajte ako je vrećica oštećena.

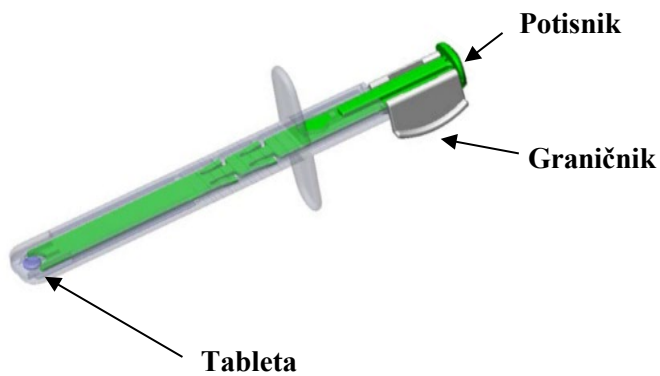
Ne upotrebljavajte ako je aplikator za jednu dozu oštećen.

Uputite bolesnika da ne žvače i ne proguta tabletu.

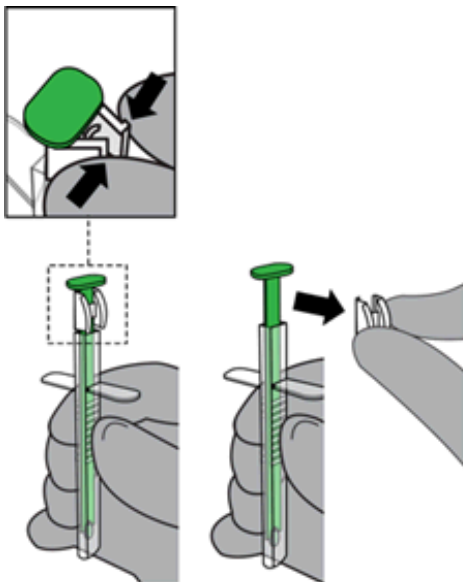
Uputite bolesnika da ne jede i ne pije te da što manje govori tijekom 10 minuta nakon uzimanja tablete.

1. Kada ste spremni za primjenu lijeka, otrgnite vrh vrećice s prorezom. Vrećica sadržava jedan prozirni plastični aplikator za jednu dozu s jednom tabletom plave boje na vrhu i paketom apsorbera kisika. Paket apsorbera kisika treba baciti.

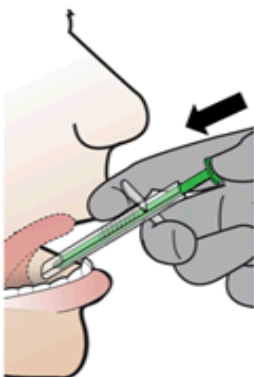
Sadržaj vrećice prikazan je u nastavku:



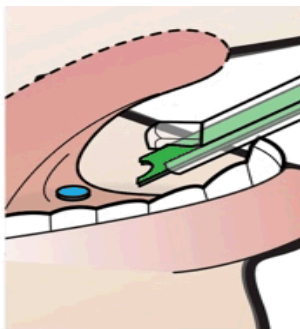
2. Uklonite bijeli graničnik sa zelenog potisnika pritiskanjem strana prema unutra i skidanjem s potisnika. Bacite graničnik.



3. Recite bolesniku da, ako može, jezikom dodirne svod usta.
 4. Položite aplikator za jednu dozu lagano na zube ili usne bolesnika.
 5. Postavite aplikator za jednu dozu ispod jezika i ciljajte dno usta bolesnika.
- NAPOMENA: izbjegavajte izravan dodir sluznice s vrhom aplikatora za jednu dozu.



6. Pritisnite zeleni potisnik da biste stavili tabletu u bolesnikov sublingvalni prostor i provjerite je li tableta na mjestu.



Aplikator za jednu dozu mora se zbrinuti u skladu s propisima institucije i nacionalnim propisima.