

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dzuveo 30 microgram tablet voor sublinguaal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 30 microgram sufentanil (in de vorm van citraat). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik.

Blauwgekleurde, platte, afgeronde tabletten met een diameter van 3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dzuveo is geïndiceerd voor de behandeling van acute matige tot ernstige pijn bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dzuveo mag uitsluitend door een professionele zorgverlener in een medisch gecontroleerde setting worden toegediend. In een medisch gecontroleerde setting moet apparatuur aanwezig zijn alsook personeel dat is getraind in het herkennen en behandelen van hypoventilatie, en moeten extra zuurstof en opioïdantagonisten, zoals naloxon, binnen handbereik zijn. Dzuveo mag alleen worden voorgeschreven en toegediend door professionele zorgverleners die ervaring hebben met opioïde therapie, met name met opioïde bijwerkingen, zoals ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4).

Dosering

Dzuveo wordt geleverd in een wegwerpapplicator voor eenmalig gebruik en dient naar behoefte van de individuele patiënt, maar hoogstens eenmaal per uur, door een zorgverlener te worden toegediend, wat overeenkomt met een maximale dosis van 720 microgram/dag. Patiënten die één uur na aanvang van de behandeling met sufentanil een hogere pijnintensiteit hadden, hadden een frequentere herdosering nodig dan patiënten met lagere pijnscores na één uur.

Dzuveo mag niet langer dan 48 uur worden gebruikt.

Ouderen

Er is geen specifieke aanpassing van de dosering nodig bij oudere patiënten. Oudere patiënten moeten echter nauwlettend worden geobserveerd op bijwerkingen van sufentanil (zie rubriek 5.2).

Lever- of nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van sufentanil aan patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van sufentanil bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor sublinguaal gebruik.

Dzuevo dient met een wegwerpapplicator voor eenmalig gebruik te worden toegediend door een professionele zorgverlener (zie rubriek 6.6). De applicator wordt als hulpmiddel voor de professionele zorgverlener gebruikt om de tablet onder de tong aan te brengen. Toediening geschiedt naar behoefte en op verzoek van de patiënt, met een minimale tussenpoos van één uur.

De verstrekte tabletten voor sublinguaal gebruik dient men onder de tong te laten oplossen en mogen niet worden gekauwd of doorgeslikt. Als de tablet wordt doorgeslikt, is de orale biologische beschikbaarheid van Dzuevo slechts 9%, wat zou leiden tot een subtherapeutische dosis. Gedurende tien minuten na iedere toediening van sufentanil 30 mcg tablet voor sublinguaal gebruik mogen patiënten niet eten of drinken en moeten ze zo min mogelijk praten. In het geval van een overmatig droge mond mogen ijsblokjes aan de patiënt worden gegeven. Sommige onoplosbare hulpstoffen van de tablet kunnen in de mond achterblijven als de tablet is opgelost; dit is normaal en wijst niet op onvoldoende absorptie van sufentanil uit de tablet.

Zie rubriek 6.6 voor instructies met betrekking tot het gebruik van Dzuevo-tabletten voor sublinguaal gebruik en de applicator.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Significante ademhalingsdepressie of verminderde longfunctie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ademhalingsdepressie

Sufentanil kan ademhalingsdepressie veroorzaken, waarvan de mate/ernst dosisgerelateerd is. De effecten van sufentanil op de ademhaling dienen te worden beoordeeld door middel van klinische controle, bijvoorbeeld van de ademhalingsfrequentie, het sedatieniveau en de zuurstofverzadiging. Patiënten met ademhalingsinsufficiëntie of een verminderde ademhalingsreserve lopen een verhoogd risico. Ademhalingsdepressie veroorzaakt door sufentanil kan worden gekeerd door het gebruik van opioïdantagonisten. Herhaalde toediening van antagonist kan nodig zijn aangezien de ademhalingsdepressie langer kan duren dan het effect van de antagonist (zie rubriek 4.9).

Risico van gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van sufentanil en sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van deze sedatieve geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn en patiënten aan wie sufentanil in noodgevallen wordt toegediend.

Intracraniale druk

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van sufentanil bij patiënten die bijzonder vatbaar kunnen zijn voor de cerebrale effecten van CO₂-retentie, zoals patiënten met aanwijzingen voor verhoogde intracraniale druk of een verminderd bewustzijn. Sufentanil kan bij patiënten met hoofdletsel het klinische beloop maskeren. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van sufentanil bij patiënten met hersentumoren.

Cardiovasculaire effecten

Sufentanil kan bradycardie veroorzaken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van sufentanil bij patiënten met eerdere of bestaande bradyaritmie.

Sufentanil kan hypotensie veroorzaken, met name bij patiënten met hypovolemie. Er dienen passende maatregelen te worden genomen om de bloeddruk stabiel te houden.

Verminderde lever- of nierfunctie

Sufentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden in de urine en feces. De duur van de activiteit kan verlengd zijn bij patiënten met een ernstige lever- of nierfunctiestoornis. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van sufentanil bij dergelijke patiënten. Patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis of ernstige nierfunctiestoornis moeten nauwlettend worden gecontroleerd op symptomen van overdosering van sufentanil (zie rubriek 4.9).

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en stoornis in het gebruik van opioïden (*opioid use disorder*, OUD) ontwikkelen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Dzuveo kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornis in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen). Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Gastro-intestinale effecten

Sufentanil kan als μ -opiatreceptoragonist de gastro-intestinale motiliteit vertragen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van sufentanil bij patiënten met een risico op ileus.

Sufentanil kan als μ -opiatreceptoragonist spasme van de Oddi-sfincter veroorzaken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van sufentanil bij patiënten met galwegaandoeningen, waaronder acute pancreatitis.

Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie

Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole na een verhoogde dosis sufentanil rekening worden gehouden met de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie. Een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met sufentanil of een herziening van de behandeling kan aangewezen zijn.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraleslaapapneusyndroom (CSA - *central sleep apnea*) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen om de totale dosis opioïden te verlagen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie met het enzym cytochroom-P450-3A4

Sufentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het menselijke enzym cytochroom-P450-3A4. Ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, kan de systemische blootstelling aan sublinguale sufentanil aanzienlijk verhogen (maximale verhoging van de plasmaconcentratie (C_{max}) 19%, verhoging van de totale blootstelling aan de werkzame stof (AUC) 77%) en de tijd tot maximale concentratie met 41% verlengen. Vergelijkbare effecten bij gebruik van andere krachtige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, ritonavir) kunnen niet worden uitgesloten. Veranderingen in de werkzaamheid/verdraagbaarheid in verband met de verhoogde blootstelling zouden in de praktijk worden gecompenseerd door een verlenging van de tijd tussen de doses (zie rubriek 4.2).

Interactie met calciumkanaalblokkers en/of bètablokkers

De incidentie en de mate van bradycardie en hypotensie bij gebruik van sufentanil kan hoger zijn bij patiënten die een langdurige therapie met calciumkanaalblokkers en/of bètablokkers krijgen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken en deze patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) dempen

Gelijktijdig gebruik van CZS-dempende middelen waaronder barbituraten, benzodiazepinen, neuroleptica of andere opioïden, halogeengassen of andere niet-selectieve CZS-dempende middelen (bijvoorbeeld alcohol) kunnen ademhalingsdepressie versterken.

Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op opioïdoverdosering, ademhalingsdepressie en overlijden.

Wanneer het gebruik van sufentanil wordt overwogen bij een patiënt die een dergelijk middel gebruikt, moeten de duur van het gebruik van het CZS-dempende middel en de respons van de patiënt, waaronder de ontwikkelde mate van tolerantie voor CZS-onderdrukking, worden beoordeeld. Als wordt besloten om met sufentanil te starten, dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd en moet een lagere dosering van het gelijktijdig toegediende CZS-dempende middel worden overwogen.

Serotonerge middelen

Gelijktijdige toediening van sufentanil en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) kan het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen. Monoamine-oxidaseremmers mogen niet worden gebruikt in de 2 weken voorafgaand aan of op het moment dat Dzuveo wordt gegeven.

Overige

Interactie met andere sublinguaal toegediende middelen of middelen die in de mondholte moeten worden opgelost of waarvan het effect in de mond intreedt, is niet onderzocht en gelijktijdige toediening moet worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sufentanil bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Sufentanil mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, omdat het de placenta passeert en het foetale ademhalingscentrum gevoelig is voor opiaten. Als sufentanil tijdens de zwangerschap aan de moeder wordt toegediend, dient een antidotum voor het kind binnen handbereik te zijn. Na langdurige behandeling kan sufentanil onthoudingsverschijnselen bij het pasgeboren kind veroorzaken. Sufentanil wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger

kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Sufentanil wordt in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen waarschijnlijk zijn. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Dzuveo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van sufentanil op de vruchtbaarheid. Onderzoeken bij ratten wezen op verminderde vruchtbaarheid en verhoogde embryomortaliteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sufentanil heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten het advies krijgen geen voertuig te besturen of machines te bedienen als ze tijdens of na de behandeling met sufentanil last hebben van slaperigheid, duizeligheid of visusstoornis. Patiënten mogen pas een voertuig besturen of machines bedienen als voldoende tijd is verstreken na de laatste toediening van sufentanil.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerking van sufentanil is ademhalingsdepressie. In klinische onderzoeken met sufentanil trad deze bijwerking op bij 0,6% van de patiënten.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken en werden gemeld naar aanleiding van ervaringen na het in de handel brengen van middelen die sufentanil bevatten, waren misselijkheid, braken en koorts ($\geq 1/10$ patiënten) (zie rubriek 4.4).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn vastgesteld op basis van klinische onderzoeken of op basis van ervaringen na het in de handel brengen van andere geneesmiddelen die sufentanil bevatten, worden samengevat in de onderstaande tabel. De frequenties worden gedefinieerd als:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Zeer zelden	(< $1/10.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan- klasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Onbekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Bronchitis Infectieuze conjunctivitis Faryngitis	

Systeem/orgaan- klasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Onbekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Lipoom	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Leukocytose	Trombocytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelighed		Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypocalciëmie Hypoalbuminemie Hypokaliëmie Hyponatriëmie	Hypomagneseemie Hypolipoproteïnemie Hyperkaliëmie Diabetes mellitus Hyperglykemie Hyperlipidemie Hypofosfatemie Hypovolemie	
Psychische stoornissen		Slapeloosheid Angst Verwarde toestand	Agitatie Apathie Conversiestoornis Desoriëntatie Euforie Hallucinaties Veranderingen in de psychische toestand Nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid Slaperigheid Sedatie	Tremor Ataxie Dystonie Hyperreflexie Tremor Branderig gevoel Presyncope Paresthesie Hypo-esthesie Lethargie Aantasting van geheugen Migraine Spanningshoofdpijn	Convulsies Coma
Oogaandoeningen			Oogpijn Visusstoornis	Miose
Hartaandoeningen		Tachycardie Sinustachycardie	Bradycardie Angina pectoris Atriumfibrillatie Ventriculaire extrasystolen	

Systeem/orgaan- klasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Onbekend
Bloedvataandoeningen		Hypotensie Hypertensie	Orthostatische hypertensie Flushing Diastolische hypotensie Orthostatische hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hypoxie Faryngolaryngeale pijn Ademhalingsdepressie	Bradypneu Epistaxis Hikken Apneu Atelectase Hypoventilatie Longembolie Longoedeem Ademnood Ademhalingsfalen Piepende ademhaling	Ademhalingsstilstand
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misleijkheid Braken	Constipatie Dyspepsie Flatulentie Droge mond	Diarree Eructatie Braakneiging Abdominaal ongemak Opgezette buik Pijn in de bovenbuik Epigastrisch ongemak Gastritis Gastro-oesofageale refluxaandoening Orale hypo-esthesie	
Lever- en galaandoeningen			Hyperbilirubinemie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus	Hyperhidrose Hypo-esthesie van het gezicht Gegeneraliseerde pruritus Blaarvorming Huiduitslag Droge huid	Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen Trillende spieren	Rugpijn Musculoskeletale pijn Musculoskeletale borstpijn Pijn in ledematen	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie	Urine-aarzelings Oligurie Nierfalen Urinewegpijn	

Systeem/orgaan- klasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Onbekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts		Een warm gevoel Vermoeidheid Asthenie Koude rillingen Lokale zwelling Niet-cardiale pijn op de borst Ongemak op de borst	Onthoudingssyndroom
Onderzoeken		Verlaagde zuurstofver-zadiging Verhoogde lichaams-temperatuur	Verhoogde bloeddruk Verminderde ademhalings-frequentie Verhoogde bloedglucosespiegel Verhoogde bloedbilirubine Verlaagde urineproductie Verhoogde concentratie aspartaatamino-transferase Verhoogd bloedureum Afwijkende T-golf op elektrocardiogram Afwijkend elektrocardiogram Verhoogde leverenzymwaarden Afwijkende leverfunctietest-waarden	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties		Postoperatieve anemie	Proceduregerela-teerde misselijkheid Postoperatieve ileus Proceduregerela- teerd braken Stomagerelateerde maag- en darmcomplicaties Proceduregerela-teerde pijn	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

Overdosering van sufentanil manifesteert zich door een versterking van de farmacologische effecten van het middel. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid wordt het klinische beeld bepaald door de mate van ademhalingsdepressie. Die kan variëren van hypoventilatie tot ademhalingsstilstand. Andere symptomen die kunnen optreden zijn verlies van het bewustzijn, coma, cardiovasculaire shock en spierstijfheid.

Behandeling

De behandeling van overdosering van sufentanil dient gericht te zijn op behandeling van de symptomen van μ -opiatreceptoragonisme, waaronder zuurstoftoediening. Primair moet worden gelet op blokkering van de luchtwegen en de noodzaak van ondersteunende of gecontroleerde beademing.

Bij ademhalingsdepressie moet een opiaatantagonist (bijvoorbeeld naloxon) worden toegediend. Dit sluit meer directe tegenmaatregelen niet uit. Er moet rekening mee worden gehouden dat de opiaatantagonist mogelijk een kortere werkingsduur heeft dan sufentanil. In dat geval kan de opiaatantagonist herhaaldelijk of door middel van infusie worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica, opioïde anesthetica, ATC-code: N01AH03.

Werkingsmechanisme

Sufentanil is een synthetisch, krachtig opioïd met een zeer selectieve binding aan μ -opiatreceptoren. Sufentanil werkt als een volledige agonist bij μ -opiatreceptoren. Sufentanil induceert geen afgifte van histamine. Alle effecten van sufentanil kunnen onmiddellijk en volledig worden geblokkeerd door toediening van een specifieke antagonist zoals naloxon.

Primaire farmacodynamische effecten

Analgesie

Men denkt dat door sufentanil geïnduceerde analgesie met name wordt gemedieerd door de activatie van μ -opiatreceptoren in het CZS, waardoor een verandering plaatsvindt in de processen die van invloed zijn op zowel de beleving van pijn als de reactie op pijn. Bij de mens is het middel zeven tot tien keer zo sterk als fentanyl en 500 tot 1000 keer zo sterk als morfine (bij orale toediening). Omdat sufentanil sterk lipofiel is, kan het sublinguaal worden toegediend en brengt het snel een analgetisch effect teweeg.

Secundaire farmacodynamische effecten

Ademhalingsdepressie

Sufentanil kan ademhalingsdepressie veroorzaken (zie rubriek 4.4) en onderdrukt ook de hoestreflex.

Andere effecten op het CZS

Bekend is dat hoge doses intraveneus toegediend sufentanil spierstijfheid veroorzaken, waarschijnlijk als gevolg van een effect op de substantia nigra en het corpus striatum. De hypnotische werking kan worden aangetoond aan de hand van veranderingen in het EEG.

Gastro-intestinale effecten

Analgetische plasmaconcentraties van sufentanil kunnen misselijkheid en braken veroorzaken door

prikkeling van de chemoreceptortriggerzone.

Gastro-intestinale effecten van sufentanil zijn verminderde peristaltiek, verminderde secretie en een verhoogde spiertonus (tot spasmen) van de sfincters van het maag-darmkanaal (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire effecten

Geringe doses intraveneus toegediend sufentanil, waarbij waarschijnlijk vagale (cholinergische) activiteit optreedt, veroorzaken lichte bradycardie en een licht verminderde systemische vaatweerstand zonder dat daarbij een significante daling van de bloeddruk optreedt (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire stabiliteit is ook het gevolg van minimale effecten op de voorbelasting van het hart, het hartminuutvolume en het myocardiale zuurstofverbruik. Er werden geen directe effecten van sufentanil op de myocardfunctie waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Analgesie

De werkzaamheid van Dzuveo werd beoordeeld in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met 221 patiënten met matige tot ernstige acute postoperatieve pijn (pijnintensiteit ≥ 4 op een schaal van 0 tot 10) na abdominale (maximaal 48 uur bestudeerd) of orthopedische (bunionectomie) chirurgie (maximaal 12 uur bestudeerd). Van de 221 patiënten kregen er 147 actieve behandeling en 74 placebo. De patiënten waren voornamelijk vrouwen (63%), de gemiddelde leeftijd was 41 jaar (leeftijdsbereik 18-74 jaar), BMI 15,8-53,5 kg/m², en de patiënten waren voornamelijk van het blanke ras (69%) en het zwarte of Afro-Amerikaanse ras (21%). In het 12 uur durende bunionectomie-onderzoek was de gemiddelde (SEM) pijnintensiteit bij baseline 6,48 (0,21) bij de patiënten die met sufentanil werden behandeld en 5,98 (0,30) in de placebogroep. In het onderzoek met betrekking tot abdominale chirurgie was de gemiddelde pijnintensiteit bij baseline 5,61 (0,13) voor de patiënten die met sufentanil werden behandeld en 5,48 (0,18) in de placebogroep.

In beide onderzoeken was het primaire eindpunt van de werkzaamheid de voor tijd gecorrigeerde som van de verschillen in pijnintensiteit (SPID) ten opzichte van baseline (gemeten aan de hand van een 11-punts NRS-schaal) over een periode van 12 uur (SPID12). De gemiddelde SPID12-score van patiënten die Dzuveo gebruikten was superieur aan die van patiënten die placebo kregen, respectievelijk 25,8 ten opzichte van 13,1 bij patiënten die abdominale chirurgie ondergingen ($p < 0,001$) en 5,93 ten opzichte van 6,7 bij bunionectomie-patiënten ($p = 0,005$).

Noodbehandeling met analgetica was in beide onderzoeken toegestaan, waarbij in de placebogroep een hoger percentage patiënten vanwege ontoereikende analgesie noodmedicatie nodig had (abdominaal 64,8%, bunionectomie 100%) dan in de sufentanil-groep (abdominaal 27,1%, bunionectomie 70,0%). De analgesie na de eerste dosis, gemeten aan de hand van het verschil in pijnintensiteit ten opzichte van scores bij baseline, trad in het abdominale onderzoek 15 minuten sneller op voor sufentanil dan voor placebo en in het bunionectomie-onderzoek 30 minuten sneller voor sufentanil dan voor placebo ($p < 0,05$). Het merendeel (>90%) van de professionele zorgverleners vond Dzuveo eenvoudig in gebruik.

Het gemiddelde aantal doses dat in de twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken tijdens de eerste zes uur van de behandeling werd toegediend was 2,8 tabletten; in de daaropvolgende zes uur werd een minder frequente dosering toegediend (gemiddeld 1,7 tabletten). Over 24 uur was het gemiddelde aantal toegediende doses Dzuveo 7,0 (210 microgram/dag). Patiënten die één uur na aanvang van de behandeling met Dzuveo een hogere pijnintensiteit hadden, hadden een frequentere herdosering nodig dan patiënten met lagere pijnscores na één uur.

Ademhalingsdepressie

Analgetische doseringen van sufentanil veroorzaakten bij sommige patiënten in de klinische onderzoeken symptomen van ademhalingsdepressie, maar geen van de patiënten die met Dzuveo werden behandeld had een opioïde antidotum (zoals naloxon) nodig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van sufentanil na toediening van Dzuveo kan worden beschreven als een twee-compartimentenmodel met eerste-orde-absorptie. Deze toedieningsweg leidt tot een hogere absolute biologische beschikbaarheid dan orale toediening (doorslikken) doordat hierbij metabolisme in de darm en *first-pass*metabolisme door het enzym 3A4 in de lever wordt voorkomen. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na enkelvoudige sublinguale toediening van de sufentanil-tablet was 53% ten opzichte van een één minuut durende intraveneuze infusie van dezelfde dosis.

In een onderzoek met een sufentanil-tablet van 15 microgram voor sublinguaal gebruik (met dezelfde formulering als de tablet van 30 microgram) werd na orale inname (doorslikken) een aanzienlijk lagere biologische beschikbaarheid van 9% waargenomen. Bij buccale toediening bleek de biologische beschikbaarheid toe te nemen tot 78% wanneer de tabletten voor de voorste ondertanden werden geplaatst.

De maximale concentratie van sufentanil wordt ongeveer 60 minuten na een enkelvoudige dosis bereikt; dit wordt verkort tot ongeveer 40 minuten na herhaalde dosering om het uur. Wanneer Dzuveo ieder uur wordt toegediend, worden steady-state plasmaconcentraties bereikt na 7 doses.

Distributie

Het centrale verdelingsvolume na intraveneuze toediening van sufentanil is ongeveer 14 liter en het verdelingsvolume bij steady-state is ongeveer 350 liter.

Biotransformatie

Biotransformatie vindt voornamelijk plaats in de lever en dunne darm. Sufentanil wordt bij mensen voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-3A4-enzymstelsel (zie rubriek 4.5). Sufentanil wordt snel gemetaboliseerd tot een aantal inactieve metabolieten, waarbij de belangrijkste eliminatieroutes oxidatieve N- en O-dealkylering zijn.

Eliminatie

De klaring na de eerste dosis bij een kenmerkende patiënt met een lichaamsgewicht van 78,5 kg en een leeftijd van 47 jaar is bij Dzuveo 84,2 l/uur. De klaring bij *steady state* is 129,3 l/uur. Gewicht en leeftijd van de patiënt zijn belangrijke co-variabelen op de klaring.

Na enkelvoudige toediening van Dzuveo werd een gemiddelde terminale eliminatiehalveringstijd van 13,4 uur (variërend van 2,5 tot 34,4 uur) waargenomen. Na meervoudige toediening werd een langere gemiddelde terminale eliminatiehalveringstijd van 15,7 uur (variëren van 2,4 tot 42,7 uur) waargenomen, vanwege de hogere plasmaconcentraties van sufentanil als gevolg van herhaalde dosering en omdat het mogelijk is deze concentraties gedurende een langere tijd te kwantificeren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij de toediening van Dzuveo wordt de klinische duur van de analgesie grotendeels bepaald door de duur van de daling van de plasmaconcentratie van sufentanil van C_{max} tot 50% van C_{max} na stopzetting van de toediening (contextafhankelijke halfwaardetijd ofwel $CST_{1/2}$) in plaats van door de eliminatiehalfwaardetijd. Na een enkelvoudige dosis of meervoudige doses gedurende 12 uur bleef de mediane $CST_{1/2}$ 2,3 uur: de sublinguale toedieningsweg verlengt de werkingsduur die wordt geassocieerd met de intraveneuze toediening van sufentanil dus aanzienlijk ($CST_{1/2}$ van 0,1 uur). Er werden na enkelvoudige en herhaalde toediening overeenkomstige waarden van $CST_{1/2}$ waargenomen, wat erop wijst dat er na meervoudige dosering van de tablet voor sublinguaal gebruik sprake is van een voorspelbare en consistente werkingsduur.

Patiënten die Dzuveo toegediend kregen, behielden na 12 uur gemiddelde plasmaconcentraties sufentanil van 40-50 pg/ml, zonder effect op basis van leeftijd of *body mass index* (BMI), of lichte tot

matige nier- of leverfunctiestoornis.

Bijzondere populaties

Nierfunctiestoornis

In een farmacokinetische populatie-analyse van de plasmaconcentraties van sufentanil na gebruik van Dzuveo bleek de nierfunctie geen significante covariabele voor de klaring te zijn. Vanwege het geringe aantal patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis dat werd bestudeerd, is voorzichtigheid echter geboden bij gebruik van Dzuveo bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Op basis van farmacokinetische populatie-analyse voor Dzuveo bleek de leverfunctie geen significante covariabele voor de klaring te zijn. Vanwege het geringe aantal patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis werd een potentieel effect van leverfunctiestoornis als covariabele op klaring mogelijk niet opgemerkt. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Dzuveo bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over het gebruik van sufentanil bij pediatrische patiënten.

Ouderen

Er zijn geen speciale populatiestudies verricht met Dzuveo bij oudere patiënten. De farmacokinetische populatie-analyse voor Dzuveo wees op een leeftijdseffect met een daling van de klaring van 18% bij ouderen (ouder dan 65 jaar).

Effect van BMI op de dosering

Uit de farmacokinetische populatie-analyse met gewicht als covariabele bleek dat patiënten met een hogere BMI vaker een dosis kregen toegediend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voortplantingstoxiciteit

Er werden onderzoeken naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij mannetjes- en vrouwtjesratten uitgevoerd. In alle behandelingsgroepen werd verhoogde mortaliteit waargenomen.

Er werden lagere zwangerschapspercentages waargenomen na behandeling van mannetjesratten, wat wijst op het potentieel voor een ongunstig effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes. Bij de vrouwtjesratten die hoge doses kregen toegediend werden foetale resorptie en afgenomen worpgrootte waargenomen, wat wijst op het potentieel voor foetotoxiciteit, waarschijnlijk als gevolg van maternale toxiciteit.

Mutageniciteit

In de Ames-test werd geen mutagene werking van sufentanil vastgesteld.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd met sufentanil.

Lokale tolerantie

Er werden twee onderzoeken naar lokale tolerantie uitgevoerd, waarbij sufentanil-tabletten voor sublinguaal gebruik in de wangzak van de hamster werden geplaatst. Op basis van deze onderzoeken werd geconcludeerd dat sufentanil-tabletten voor sublinguaal geen of minimale plaatselijke irritatie kunnen veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Calciumwaterstoffosfaat
Hypromellose
Croscarmellose-natrium
Indigokarmijn (E132)
Stearinezuur
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en zuurstof.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dzuveo is verpakt in een applicator voor eenmalig gebruik van polypropyleen, die is verpakt in een sachet van polyesterfolie/LDPE/aluminiumfolie/LDPE met een zuurstofabsorbeerder. Dzuveo zal verkrijgbaar zijn in doosjes van 5 of 10. Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsoorten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruiksaanwijzing voor de applicator voor eenmalig gebruik

Product voor eenmalig gebruik / Niet opnieuw gebruiken

Niet gebruiken als de verzegeling is verbroken

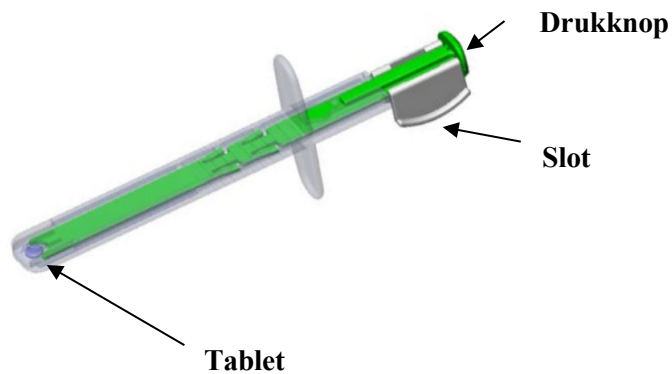
Gebruik de applicator voor eenmalig gebruik niet wanneer deze beschadigd is

Instrueer de patiënt om niet op de tablet te kauwen en de tablet niet door te slikken.

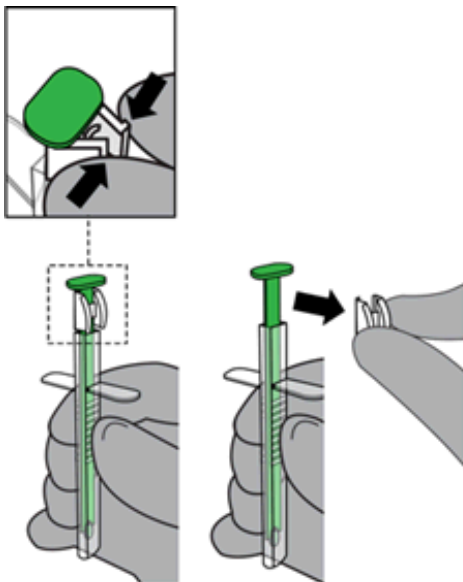
Instrueer de patiënt om na inname van de tablet gedurende tien minuten niet te eten of te drinken en zo min mogelijk te praten.

1. Wanneer u klaar bent om het geneesmiddel toe te dienen, scheurt u de zak vanaf de inkeping langs de bovenkant open. De zak bevat één doorzichtige plastic applicator met één blauwgekleurde tablet in het uiteinde en een verpakking met zuurstofabsorbeerder. Verwijder de verpakking met zuurstofabsorbeerder.

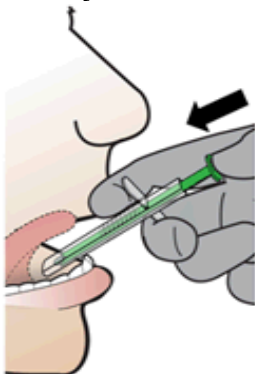
De inhoud van de zak wordt hieronder weergegeven:



2. Als u de zijkanten van het witte slot op de groene drukknop naar elkaar toe knijpt, kunt u het slot van de drukknop verwijderen. Verwijder het slot.

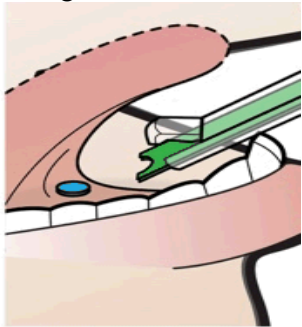


3. Vraag de patiënt zijn tong tegen het verhemelte van de mond te drukken, als dat mogelijk is.
4. Laat de applicator licht op de tanden of lippen van de patiënt rusten.
5. Plaats het uiteinde van de applicator, naar beneden gericht, onder de tong van de patiënt. N.B.: Vermijd rechtstreeks contact van het uiteinde van de applicator met de slijmvliezen.



6. Druk op de groene drukknop om de tablet in de ruimte onder de tong van de patiënt aan te

brenge en controleer of de tablet is geplaatst.



De applicator voor eenmalig gebruik moet worden verwijderd in overeenstemming met het beleid van de instelling en de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

7. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2018

8. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van Dzuveo in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met de nationale bevoegde instantie overeenstemming hebben bereikt over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Dzuveo in de handel wordt gebracht alle professionele zorgverleners (d.w.z. artsen, ziekenhuisapothekers en verpleegkundigen) die het product naar verwachting zullen voorschrijven/toedienen, een richtsnoer voor professionele zorgverleners ontvangen met belangrijke informatie over een veilig en doeltreffend gebruik van Dzuveo, waaronder:

- de gebruiksaanwijzing voor het hulpmiddel;
- het minimale doseringsinterval van één tablet voor sublinguaal gebruik per uur, om het belangrijke vastgestelde risico op ademhalingsdepressie en het aanzienlijke potentiële risico op overdosering te voorkomen/tot een minimum te beperken;
- de belangrijke boodschap met betrekking tot mogelijke ademhalingsdepressie/overdosering die tijdens de begeleiding van patiënten overgebracht dient te worden;
- uitgebreide instructies over het omgaan met overdosering/ademhalingsdepressie.

BIJLAGE III ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING MET 5 OF 10 ZAKKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dzuevo 30 microgram tabletten voor sublinguaal gebruik
sufentanil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 30 microgram sufentanil (in de vorm van citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 x 1 tablet voor sublinguaal gebruik in een applicator voor eenmalig gebruik.
5 x 1 tablet voor sublinguaal gebruik in een applicator voor eenmalig gebruik.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Uitsluitend voor gebruik met de applicator voor eenmalig gebruik.
De tablet niet stuk kauwen of doorslikken.
Minimale doseringsinterval één uur.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en zuurstof.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dzuveo 30 microgram tablet voor sublinguaal gebruik
sufentanil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 30 microgram sufentanil (in de vorm van citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 applicator voor eenmalig gebruik die 1 tablet voor sublinguaal gebruik bevat.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Uitsluitend voor gebruik met de applicator voor eenmalig gebruik.
Dien het middel onmiddellijk na opening van de zak toe.
De tablet niet stuk kauwen of doorslikken.
Minimale doseringsinterval één uur.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en zuurstof.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

APPLICATOR VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Dzuevo 30 mcg tablet voor sublinguaal gebruik
sufentanil

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Dzuveo 30 microgram tablet voor sublinguaal gebruik sufentanil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dzuveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dzuveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Dzuveo is sufentanil, die behoort tot een groep van sterke pijnstillers die opioïden worden genoemd.

Sufentanil wordt gebruikt voor de behandeling van plotseling optredende matige tot ernstige pijn bij volwassenen in een medisch gecontroleerde omgeving zoals een ziekenhuis.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstig long- of ademhalingsprobleem

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt. Vertel het uw arts of verpleegkundige vóór uw behandeling als u:

- last heeft van een aandoening die van invloed is op uw ademhaling (zoals astma, een piepende ademhaling of kortademigheid). Aangezien Dzuveo van invloed kan zijn op uw ademhaling, zal uw arts of verpleegkundige uw ademhaling tijdens de behandeling controleren;
- een hoofdletsel of een hersentumor heeft;
- problemen heeft met uw hart en bloedsomloop, met name een langzame hartslag, een onregelmatige hartslag, een laag bloedvolume of lage bloeddruk;
- matige tot ernstige leverproblemen of ernstige nierproblemen heeft, omdat deze organen van invloed zijn op de afbraak en uitscheiding van het geneesmiddel door uw lichaam;
- een abnormaal trage stoelgang heeft;
- een aandoening van de galblaas of alveesklier heeft;
- of iemand in uw familie ooit misbruik heeft gemaakt of ooit afhankelijk is geweest van alcohol, geneesmiddelen op recept of illegale drugs (“verslaving”);
- een roker bent;
- ooit problemen met uw stemming heeft gehad (depressie, angst of een persoonlijkheidsstoornis) of door een psychiater bent behandeld voor andere psychische stoornissen.

Dit geneesmiddel bevat sufentanil, een opioïde geneesmiddel.

Herhaald gebruik van opioïde pijnstillers kan ertoe leiden dat het geneesmiddel minder werkzaam is (omdat u eraan gewend raakt). Het kan ook afhankelijkheid en misbruik veroorzaken, wat kan leiden tot levensbedreigende overdosering. Als u bang bent dat u afhankelijk wordt van Dzuveo, is het belangrijk dat u contact opneemt met uw arts.

Raadpleeg uw arts TERWIJL u Dzuveo gebruikt als:

- u pijn heeft of gevoeliger bent voor pijn (hyperalgesie) en de pijn niet reageert op een hogere dosis van uw geneesmiddel bij gebruik volgens het voorschrift van uw arts.

Wat u moet weten voordat u Dzuveo inneemt:

Ademhalingsstoornissen tijdens de slaap

- Dzuveo kan ademhalingsstoornissen tijdens de slaap veroorzaken, zoals slaapapneu (adempauses tijdens de slaap) en slaapgerelateerde hypoxemie (laag zuurstofgehalte in het bloed). De symptomen kunnen bestaan uit ademhalingspauses tijdens de slaap, 's nachts wakker worden door kortademigheid, moeite om door te blijven slapen of overmatige slaperigheid overdag. Als u of iemand anders deze symptomen waarneemt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan een dosisvermindering overwegen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dzuveo mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dzuveo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Vertel het uw arts met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Ketoconazol, een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties. Dit geneesmiddel kan van invloed zijn op de manier waarop uw lichaam sufentanil afbreekt.
- Geneesmiddelen waarvan u slaperig kunt worden (die een verdovende werking hebben), zoals slaappillen, geneesmiddelen voor de behandeling van angst (zoals benzodiazepinen), kalmerende middelen of andere opioïde middelen. Deze middelen kunnen de kans op ernstige ademhalingsproblemen en coma verhogen en ze kunnen levensbedreigend zijn.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, de zogenaamde monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers). Deze geneesmiddelen mogen niet worden gebruikt in de 2 weken voorafgaand aan of op het moment dat Dzuveo wordt gegeven.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van depressie, de zogenaamde selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's). Het wordt niet aanbevolen om deze geneesmiddelen tegelijk met Dzuveo te gebruiken.
- Geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie, zenuwpijn of angst (gabapentine en pregabaline). Deze geneesmiddelen kunnen het risico op overdosering van opioïden en onderdrukte ademhaling verhogen en kunnen levensbedreigend zijn.
- Andere geneesmiddelen die ook onder de tong worden geplaatst waar ze oplossen (sublinguaal gebruik) of geneesmiddelen waarvan het effect in de mond intreedt (bijvoorbeeld nystatine, een vloeistof of pastilles die u in uw mond houdt voor de behandeling van schimmelinfecties), aangezien de invloed daarvan op Dzuveo niet is onderzocht.
- Regelmatig voorgeschreven opioïde geneesmiddelen (zoals morfine, codeïne, fentanyl, hydromorfon en oxycodon).
- Geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of angina (pijn op de borst) die worden aangeduid als calciumkanaalblockers of bètablockers, zoals diltiazem en nifedipine.

Dzuveo in combinatie met alcohol

Drink geen alcohol terwijl u Dzuveo gebruikt. Alcohol kan het risico op ernstige ademhalingsproblemen verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan

contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dzuveo mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen.

Dzuveo komt in de moedermelk terecht en kan bijwerkingen veroorzaken bij een kind dat borstvoeding krijgt. Het wordt afgeraden borstvoeding te geven terwijl u Dzuveo gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dzuveo beïnvloedt uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen omdat het slaperigheid, duizeligheid of stoornissen in het zien kan veroorzaken. Als u tijdens of na de behandeling met sufentanil last heeft van deze symptomen, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen. U mag pas een voertuig besturen of machines bedienen als er voldoende tijd is verstreken na uw laatste dosis Dzuveo.

Dzuveo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel moet aan u worden toegediend door een arts of verpleegkundige met behulp van het toedieningsmiddel voor eenmalig gebruik. U zult dit geneesmiddel niet zelf toedienen.

Dzuveo wordt alleen gebruikt in een medisch gecontroleerde omgeving, zoals een ziekenhuis. Het wordt alleen voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met het gebruik van sterke pijnstillende middelen zoals sufentanil en die bekend is met de effecten die het middel bij u kan veroorzaken, in het bijzonder de effecten op uw ademhaling (zie "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?" hierboven).

De aanbevolen dosis is maximaal één tablet voor gebruik onder de tong van 30 microgram per uur. Een professionele zorgverlener dient u deze tablet toe met de applicator voor eenmalig gebruik. Met deze applicator plaatst uw zorgverlener één tablet onder uw tong. De tabletten lossen op onder uw tong en mogen niet worden gekauwd of doorgeslikt omdat de tablet alleen de pijn verlicht als u de tablet laat oplossen onder uw tong. Na elke dosis mag u gedurende tien minuten niet eten of drinken en moet u zo min mogelijk praten.

Nadat u een dosis heeft gekregen, krijgt u gedurende ten minste één uur geen nieuwe dosis. De maximale dagelijkse dosis is 720 microgram (24 tabletten per dag).

Dzuveo mag niet langer dan 48 uur worden gebruikt.

Na uw behandeling zal het medisch personeel de applicator volgens de voorschriften verwijderen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

De symptomen van overdosering zijn onder andere ernstige ademhalingsproblemen, zoals langzame en oppervlakkige ademhaling, verlies van het bewustzijn, zeer lage bloeddruk, collaps en spierstijfheid. Als deze symptomen zich beginnen voor te doen, vertel dat dan onmiddellijk aan een arts of verpleegkundige.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

De ernstigste bijwerkingen zijn ernstige ademhalingsproblemen zoals een langzame en oppervlakkige ademhaling, die er zelfs toe kunnen leiden dat u stopt met ademen.

Waarschuw onmiddellijk uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van een van de bovengenoemde bijwerkingen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers): Misselijkheid, braken en een algemeen warm gevoel.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers)

- Slapeloosheid, angst of verwardheid, duizeligheid.
- Hoofdpijn, sufheid, slaperigheid.
- Verhoogde hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk.
- Lage zuurstofspiegel in uw bloed, pijn in het onderste deel van de keel, langzame en oppervlakkige ademhaling.
- Droge mond, winderigheid (flatulentie), verstopping (obstipatie), spijsverteringsstoornis (indigestie) of reflux.
- Allergische reacties, jeukende huid.
- Trillende spieren en spasmen.
- Niet kunnen plassen.
- Dit geneesmiddel kan ook veranderingen veroorzaken in het aantal rode en witte bloedcellen en de concentratie calcium, albumine, kalium en natrium in uw bloed. Dit kan alleen worden vastgesteld met behulp van een bloedonderzoek. Zorg ervoor dat uw arts weet dat u dit geneesmiddel gebruikt, als u een bloedonderzoek krijgt.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Longontsteking, roodheid van de ogen en oogontsteking, keelontsteking.
- Vetknobbels onder de huid.
- Bloedsuikerspiegel niet onder controle (diabetes), verhoogd cholesterolgehalte.
- Opwindend/onrust (agitatie), geen belangstelling voor de omgeving of emotionele vervlakking, gebrek aan energie, verwardheid (desoriëntatie), opgetogen gevoel, hallucinaties of dingen zien die er niet zijn, nervositeit.
- Gestoorde spiercoördinatie, spiercontracties, tremoren of overmatig beven, verhoogde reflexen, een branderig gevoel, zich flauw voelen, abnormale huissensaties, (tintelingen, kriebelend gevoel onder de huid), algemene gevoelloosheid, vermoeidheid, vergeetachtigheid, migraine, spanningshoofdpijn.
- stoornissen in het zicht, oogpijn.
- Verlaagde hartslag, onregelmatige hartslag, angina of ander ongemak op de borst.
- Hoge bloeddruk of lage bloeddruk wanneer u gaat staan, rood worden van de huid.
- Langzame of moeilijke ademhaling (ook tijdens de slaap), neusbloedingen, hikken.
- Pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt door een bloedstolsel in de longen, vocht in de longen, piepende ademhaling.
- Diarree, opboeren of oprispingen, ontsteking van het maagslijmvlies of gastritis, opgeblazen gevoel, zuurreflux, braakneiging, maagpijn of een onaangenaam gevoel in de maag.
- Blaarvorming, overmatig zweten, huiduitslag, droge huid, gevoelloosheid in de mond of in het gezicht.
- Pijn aan de rug, op de borst of andere lichaamsdelen, pijn in de ledematen.
- Moeite met plassen, sterk ruikende urine, pijn bij het plassen, nierfalen.
- Zwelling, onaangenaam gevoel op de borst, rillingen en zwakte (gebrek aan energie).

Dit geneesmiddel kan ook veranderingen veroorzaken in het aantal bloedplaatjes (die u bloed helpen stollen) en de concentratie magnesium, eiwitten, suiker, vetten, fosfaten en plasma in uw bloed. Dit kan alleen worden vastgesteld met behulp van een bloedonderzoek. Zorg ervoor dat uw arts weet dat u dit geneesmiddel gebruikt, als u een bloedonderzoek krijgt.

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Ernstige allergische reacties (anafylactische shock), toevallen/stuipen (convulsies), coma, kleine pupillen, roodheid van de huid.
- Onthoudingssyndroom waarbij symptomen kunnen optreden zoals agitatie, angst, spierpijn, slapeeloosheid, zweten en geeuwen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden. Uw arts of verpleegkundige zal er op toezien dat:

- dit geneesmiddel niet wordt gebruikt na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum;
- het geneesmiddel wordt bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en zuurstof;
- dit geneesmiddel niet wordt gebruikt als er tekenen van bederf zichtbaar zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw zorgverlener zal afvalmateriaal verwijderen in overeenstemming met het beleid van het ziekenhuis. Het wordt ze op een verantwoorde manier vernietigd en komt ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sufentanil. Elke tablet voor gebruik onder de tong (sublinguaal gebruik) bevat 30 microgram sufentanil (in de vorm van citraat).
- De andere stof(fen) in dit middel is (zijn) mannitol (E421), dicalciumfosfaat, hypromellose, croscarmellose natrium, indigokarmijn (E132), stearinezuur en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Dzuveo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dzuveo is een blauwgekleurde, platte, afgeronde tablet voor gebruik onder de tong (sublinguaal gebruik). De tablet heeft een diameter van 3 mm en zit in een applicator voor eenmalig gebruik (voorzien van een etiket met daarop [sublinguaal tablet]). De applicator, met daarin de tablet, is verpakt in een zak.

Iedere zak bevat één applicator en één sufentanil-tablet van 30 microgram. Iedere verpakking bevat 5 of 10 zakken.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzing voor de applicator voor eenmalig gebruik

Product voor eenmalig gebruik / Niet opnieuw gebruiken.

Niet gebruiken als de verzegeling is verbroken.

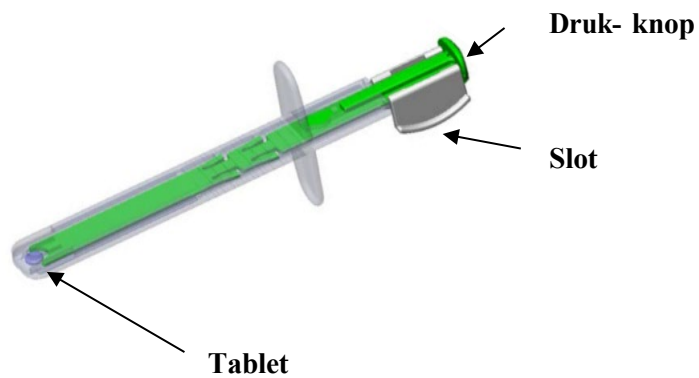
Gebruik de applicator voor eenmalig gebruik niet wanneer deze beschadigd is.

Instrueer de patiënt om niet op de tablet te kauwen en de tablet niet door te slikken.

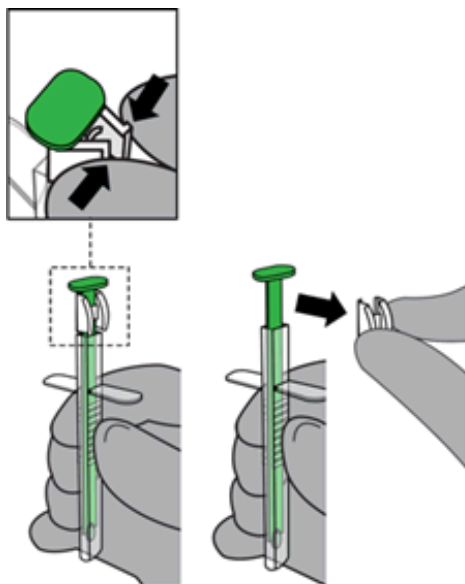
Instrueer de patiënt om na inname van de tablet gedurende tien minuten niet te eten of te drinken en zo min mogelijk te praten.

1. Wanneer u klaar bent om het geneesmiddel toe te dienen, scheurt u de zak vanaf de inkeping langs de bovenkant open. De zak bevat één doorzichtige plastic applicator met één blauwgekleurde tablet in het uiteinde en een verpakking met zuurstofabsorbeerder. Verwijder de verpakking met zuurstofabsorbeerder.

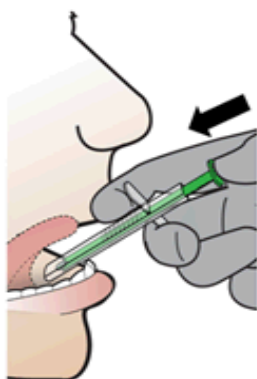
De inhoud van de zak wordt hieronder weergegeven:



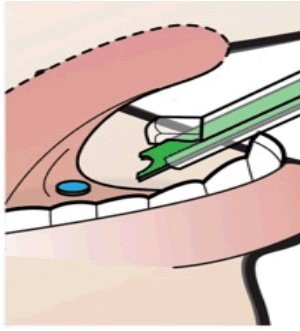
2. Als u de zijkanten van het witte slot op de groene drukknop naar elkaar toe knijpt, kunt u het slot van de drukknop verwijderen. Verwijder het slot.



3. Vraag de patiënt zijn tong tegen het verhemelte van de mond te drukken, als dat mogelijk is.
4. Laat de applicator licht op de tanden of lippen van de patiënt rusten.
5. Plaats het uiteinde van de applicator, naar beneden gericht, onder de tong van de patiënt.
N.B.: Vermijd rechtstreeks contact van het uiteinde van de applicator met de slijmvliezen.



6. Druk op de groene drukknop om de tablet in de ruimte onder de tong van de patiënt aan te brengen en controleer of de tablet is geplaatst.



De applicator voor eenmalig gebruik moet worden verwijderd in overeenstemming met het beleid van de instelling en de lokale voorschriften.

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor sufentanil, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een welbekend verschijnsel en van geen enkel opioïd is consequent aangetoond dat het geen OIH-effecten heeft. Het PRAC is van mening dat de etikettering van alle sufentanil bevattende producten moet worden aangepast, zodat er een goede waarschuwing op staat over de kenmerken van dit verschijnsel en hoe te handelen als er een vermoeden is dat het zich voordoet. Daarom wordt voorgesteld rubriek 4.4 van de SPC en rubriek 2 van de bijsluiter bij te werken.

Er zijn bewijzen en een aantal publicaties die wijzen op een verhoogd risico van overdosis van opioïden, ademhalingsdepressie en overlijden als gevolg van gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden, dat als een klasse-effect wordt beschouwd. Een overeenkomstige waarschuwing is opgenomen in de productinformatie.

Uit de literatuur blijkt, op basis van observationele en interventionele studies, dat opioïden een risicofactor zijn voor centraleslaapapneusyndroom (CSA). Er zijn ook aanwijzingen dat opioïden het risico op een dosisafhankelijke manier verhogen en dat het effect omkeerbaar is door het staken van het gebruik van opioïden of het verlagen van de dosis. In het publieke domein is een toenemend aantal publicaties over dit onderwerp aangetroffen die wijzen op een klasse-effect van opioïden. Er is een plausibele theorie dat het effect van opioïden op het CZS de ademhalingscyclus beïnvloedt. De productinformatie wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Ten slotte wordt voorgesteld rubriek 4.4. van de SPC en rubriek 2 van de bijsluiter betreffende het misbruikpotentieel en de tolerantie te harmoniseren met andere sufentanil bevattende producten.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor sufentanil is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen die sufentanil bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.