

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dzuveo 30 mikrogram sublingvaltablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder 30 mikrogram sufentanil (som sitrat).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett.

Blåfarget, flat tablett med runde kanter og en diameter på 3 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dzuveo er indisert til behandling av akutt moderat til alvorlig smerte hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dzuveo skal kun administreres av helsepersonell og under medisinsk overvåkning med utstyr og personell opplært til å oppdage og håndtere hypoventilasjon. Supplerende oksygen og opioidantagonister, for eksempel nalokson, må være tilgjengelig. Dzuveo bør kun forskrives og administreres av helsepersonell som har erfaring med opioidbehandling, spesielt opioide bivirkninger som respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4).

Dosering

Dzuveo leveres i en endoseapplikator som skal administreres av helsepersonell etter pasientens behov, men ikke mer enn én gang i timen, noe som resulterer i en maksimal dose på 720 mikrogram/dag. Pasienter med høyere smerteintensitet ved én time etter at sufentanil-behandlingen ble påbegynt, krevde hyppigere gjentatt dosering sammenlignet med pasienter med lavere smerteintensitetspoeng ved én time.

Dzuveo skal ikke brukes utover 48 timer.

Eldre

Det kreves ingen dosejustering hos eldre pasienter. Eldre pasienter bør imidlertid følges nøye for bivirkninger av sufentanil (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Sufentanil skal administreres med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt lever- eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av sufentanil hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun for sublingval bruk.

Dzuveo skal administreres av helsepersonell fra en endoseapplikator (se pkt. 6.6). Applikatoren brukes av helsepersonell for å plassere tablett under tungen etter pasientens behov, med minst én time mellom dosene.

Sublingvaltablett skal oppløses under tungen og bør ikke tygges eller svelges. Ved svelging er den orale biotilgjengeligheten til Dzuveo kun 9 %, hvilket ville resultere i en subterapeutisk dose. Pasientene bør ikke spise eller drikke, og bør snakke så lite som mulig i 10 minutter etter hver dose av sufentanil 30 mikrogram sublingvaltablett. Ved sterkt tørr munn kan pasientene få isbiter. Noen uoppløselige hjelpestoffer av tablett kan forbli i munnen etter at oppløsningen er fullført. Dette er normalt og indikerer ikke mangel på absorpsjon av sufentanil fra tablett.

For instruksjoner vedrørende håndtering av Dzuveo sublingvaltablett og applikator, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Betydelig respirasjonsdepresjon eller lungesvekkelse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Sufentanil kan forårsake respirasjonsdepresjon, av doserelatert alvorlighetsgrad. Sufentanils effekt på respirasjon skal vurderes med klinisk overvåking, som respirasjonsfrekvens, sedasjonsnivå og oksygenmetning. Pasienter med høyere risiko er de med respiratorisk svekkelse eller redusert respiratorisk reserve. Respirasjonsdepresjon forårsaket av sufentanil kan reverseres med opioide antagonist. Gjentatt antagonistadministrasjon kan være nødvendig da varigheten av respirasjonsdepresjon kan være lenger enn antagonistens effekt (se pkt. 4.9).

Risiko ved samtidig bruk av beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler.

Samtidig bruk av sufentanil og beroligende legemidler som benzodiazepiner eller relaterte legemidler kan resultere i sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene, bør samtidig forskrivning med beroligende legemidlene være reservert for pasienter som ikke har alternative behandlingsmuligheter, eller når sufentanil brukes i nødstilfelle.

Intrakranielt trykk

Sufentanil skal brukes med forsiktighet hos pasienter som kan være særlig utsatt for cerebrale effekter av CO₂-retensjon, som for eksempel ved tegn på økt intrakranielt trykk eller nedsatt bevissthet. Sufentanil kan maskere det kliniske forløpet hos pasienter med hodeskade. Sufentanil skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hjernesvulster.

Kardiovaskulære effekter

Sufentanil kan forårsake bradykardi. Det bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere eller eksisterende bradyarytmier.

Sufentanil kan forårsake hypotensjon, spesielt hos hypovolemiske pasienter. Passende tiltak bør tas for å opprettholde stabilt arterielt trykk.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Sufentanil metaboliseres primært i leveren og utskilles i urin og feces. Effektvarigheten kan være forlenget hos pasienter med alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon. Kun begrensede data er tilgjengelig for bruk av sufentanil hos slike pasienter. Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt

leverfunksjon eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for symptomer på overdosering av sufentanil (se pkt. 4.9).

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD - *opioid use disorder*) kan utvikle ved gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Dzuveo kan føre til overdose og/eller dødsfall.

Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Pasienter skal overvåkes for tegn på misbruk av legemidler (f.eks. for tidlige forespørsler om påfyll). Dette omfatter gjennomgang av samtidig brukte opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD, bør det vurderes å konsultere en spesialist på avhengighet.

Potensielt misbruk og toleranse

Sufentanil har potensial for misbruk. Dette bør vurderes ved forskrivning eller administrering av sufentanil der det er bekymring for økt risiko for misbruk, feilbruk eller bruk til forlystelse. Pasienter på kronisk opioidbehandling eller som er opioidavhengige kan kreve høyere analgetiske doser enn de som finnes i Dzuveo.

Gastrointestinale effekter

Sufentanil som en μ -opioidreseptoragonist kan redusere gastrointestinal motilitet. Derfor bør sufentanil brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for ileus.

Sufentanil som en μ -opioidreseptoragonist kan forårsake spasme av Oddis sfinkter. Derfor bør sufentanil brukes med forsiktighet hos pasienter med galleveissykdom, inkludert akutt pankreatitt.

Opioidindusert hyperalgesia

Som med andre opioider, ved tilfeller av utilstrekkelig smertekontroll som en respons på økt dosering av sufentanil, bør muligheten for opioidindusert hyperalgesi vurderes.

En dosereduksjon eller seponering av sufentanilbehandlingen eller det kan være nødvendig med en gjennomgang av behandlingen.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA- *central sleep apnea*) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Vurder å redusere den totale opioid-dosen for pasienter med CSA.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med cytokrom P450-3A4-enzym

Sufentanil metaboliseres primært av det humane cytokrom P450-3A4-enzymet. Ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, kan øke den systemiske eksponeringen for sublingvalt sufentanil (maksimal plasmakonsentrasjon (C_{maks}) økning på 19 %, total eksponering for aktiv substans (AUC) økning på

77 % og forlengelse av tiden for å nå maksimal konsentrasjon på 41 %. Lignende effekter med andre potente CYP3A4-hemmere (for eksempel itrakonazol, ritonavir) kan ikke utelukkes. Eventuell endring i effekt/tolerabilitet i forbindelse med økt eksponering vil i praksis kompenseres med en økning i tiden mellom doser (se pkt. 4.2).

Interaksjon med kalsiumkanalblokkere og/eller betablokkere

Forekomsten og graden av bradykardi og hypotensjon med sufentanil kan være større hos pasienter på kronisk kalsiumkanal- og/eller betablokkerbehandling.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter som samtidig bruker disse legemidlene og de bør overvåkes nøye.

Sentralnervesystem (CNS)-depressiva

Samtidig bruk av CNS-depressiva, inkludert barbiturater, benzodiazepiner, neuroleptika eller andre opioider, halogengasser eller andre ikke-selektive CNS-dempende midler (for eksempel alkohol) kan forsterke respirasjonsdepresjon.

Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og dødsfall.

Når man vurderer bruk av sufentanil hos en pasient som bruker et CNS-dempende middel, skal varigheten denne behandlingen og pasientens respons vurderes, inkludert graden av toleranse som har utviklet seg for CNS-depresjon. Hvis det besluttes å starte med sufentanil, skal pasienten overvåkes nøye og en lavere dose av det samtidige CNS-dempende legemidlet bør vurderes.

Serotonergte midler

Samtidig administrering av sufentanil med et serotonergt middel, som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-preparater) eller monoamino-oksidasehemmere (MAO-hemmere), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. Monoamino-oksidasehemmere må ikke tas i 2 uker før eller samtidig med Dzuveo.

Annet

Interaksjon med andre sublingvalt administrerte produkter eller produkter beregnet på å fortynne/gi en virkning i munnhulen, ble ikke evaluert og samtidig administrering bør unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrenset mengde data på bruk av sufentanil hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Sufentanil skal ikke brukes under graviditet, fordi det krysser morkaken, og føtalt respiratorisk senter er følsomt for opiat. Hvis sufentanil administreres til moren i løpet av denne tiden, bør en motgift for barnet være lett tilgjengelig. Etter langvarig behandling kan sufentanil forårsake abstinenssymptomer hos nyfødte.

Sufentanil er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Sufentanil blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er sannsynlig.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med sufentanil skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på effekten av sufentanil på fertilitet. Studier på rotter har vist redusert fertilitet og økt embryodødelighet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sufentanil har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever somnolens, svimmelhet eller synsforstyrrelser under eller etter behandling med sufentanil. Pasienter bør bare kjøre og bruke maskiner dersom tilstrekkelig tid er gått etter siste administrering av sufentanil.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den alvorligste bivirkningen av sufentanil er respirasjonsdepresjon, som forekom med en frekvens på 0,6 % i kliniske studier med sufentanil.

De vanligste rapporterte bivirkningene i kliniske studier og etter markedsføring med sufentanil var kvalme, oppkast og pyreksi ($\geq 1/10$ pasienter) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger identifisert enten fra kliniske studier eller etter markedsføring med andre legemidler som inneholder sufentanil, er oppsummert i tabellen nedenfor. Frekvensene defineres som:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent	Frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Bronkitt Infeksiøs konjunktivitt Faryngitt	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)			Lipom	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi Leukocytose	Trombocytopeni	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Anafylaktisk sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalsemi Hypoalbuminemi Hypokalemi Hyponatremi	Hypomagnesemi Hypoproteinemi Hyperkalemi Diabetes mellitus Hyperglykemi Hyperlipidemi Hypofosfatemi Hypovolemi	

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet Angst Forvirret tilstand	Agitasjon Apati Konversjonslidelse Desorientering Eufori Hallusinasjoner Endringer i mental status Nervøsitet	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet Somnolens Sedasjon	Skjelving Ataksi Dystoni Hyperrefleksi Skjelving Brennende følelse Presynkope Parestesi Hypoestesi Letargi Svekket hukommelse Migrene Spenningshodepine	Kramper Koma
Øyesykdommer			Øyesmerte Synsforstyrrelse	Miose
Hjertesykdommer		Takykardi Sinustakykardi	Bradykardi Angina pectoris Atrieflimmer Ventrikulære ekstrasystoler	
Karsykdommer		Hypotensjon Hypertensjon	Ortostatisk hypertensjon Rødming Diastolisk hypotensjon Ortostatisk hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hypoksi Faryngolaryngeal smerte Respirasjonsdepresjon	Bradypné Epistakse Hikke Apné Atelektase Hypoventilasjon Lungeemboli Lungeødem Åndenød Respirasjonssvikt Hvesing	Respirasjonsstans

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Forstoppelse Dyspepsi Flatulens Munntørhet	Diaré Oppstøt Brekninger Abdominalt ubehag Abdominal distensjon Abdominal smerte (øvre) Epigastrisk ubehag Gastritt Gastroøsofageal reflukssykdom Oral hypoestesi	
Sykdommer i lever og galleveier			Hyperbilirubinemi	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus	Hyperhidrose Hypoestesi, ansikt Generalisert pruritus Blemmer Utslett Tørr hud	Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelkramper Muskeltrekning	Ryggsmerter Muskel-og skjelettsmerter Muskel-og skjelettsmerter i brystet Smerter i ekstremitet	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon	Urinhesitasjon Oliguri Nyresvikt Urinveissmerter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber		Hetetokter Tretthet Asteni Frysninger Lokal hevelse Ikke-kardiale brystmerter Brystmerter	Legemiddel- abstinenssyndrom

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Undersøkelser		Redusert oksygenmetning Økt kroppstemperatur	Økt blodtrykk Redusert respirasjonsfrekvens Økt blodglukose Økt blodbilirubin Redusert urinavgang Økt aspartataminotransferase Økt blodurea Unormal elektro- kardiogram T-bølge	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Postoperativ anemi	Kvalme ved prosedyre Postoperativ ileus Oppkast ved prosedyre Gastrointestinal stomakomplikasjon Smerte ved prosedyre	

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Overdosering av sufentanil manifesteres som forsterket farmakologisk respons. Graden av respirasjonsdepresjon varierer med individuell følsomhet. Dette kan variere fra hypoventilering til respirasjonsstans. Andre symptomer som kan oppstå er tap av bevissthet, koma, kardiovaskulært sjokk og muskelstivhet.

Behandling

Behandling av sufentanil-overdose bør fokuseres på symptomer på μ -opioidreseptoragonisme, inkludert oksygentilførsel. Primær oppmerksomhet bør gis mot obstruksjon av luftveiene og behovet for assistert/kontrollert ventilasjon.

En opiatantagonist (for eksempel nalokson) bør administreres i tilfelle respirasjonsdepresjon. Dette utelukker ikke mer direkte tiltak. Den kortere varigheten av opiatantagonistens aktivitet i forhold til sufentanil bør tas i betraktning. I så fall kan opioidantagonisten administreres gjentatte ganger eller ved infusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anestetika, opioidanestetika, ATC-kode: N01AH03. Virkningsmekanisme
Sufentanil er et syntetisk, potent opioid med høy selektiv binding til μ -opioidreseptorer. Sufentanil fungerer som en fullstendig agonist på μ -opioidreseptorer. Sufentanil induserer ikke histaminfrigivelse.

Alle effekter av sufentanil kan umiddelbart og fullstendig blokkeres ved administrering av en spesifikk antagonist som nalokson.

Primære farmakodynamiske effekter

Analgesi

Analgesi induert av sufentanil antas å medieres via aktivering av μ -opioidreseptorer, primært innenfor CNS for å endre prosesser som påvirker både oppfatningen av og responsen på smerte. Hos mennesker er potensen 7 til 10 ganger høyere enn for fentanyl og 500 til 1000 ganger høyere enn for morfin (peroral). Den høye lipofiliteten til sufentanil tillater at den administreres sublingvalt og oppnår raskt innsettende smertestillende effekt.

Sekundære farmakodynamiske effekter

Respirasjonsdepresjon

Sufentanil kan forårsake respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4) og undertrykker også hosterefleksen.

Andre effekter på sentralnervesystemet

Høye doser intravenøst administrert sufentanil er kjent for å forårsake muskelstivhet, sannsynligvis som følge av en effekt på substantia nigra og corpus striatum. Hypnotisk aktivitet kan påvises ved EEG-endringer.

Gastrointestinale effekter

Analgetiske plasmakonsentrasjoner av sufentanil kan provosere kvalme og oppkast ved irritasjon av kjemoreseptortriggersonen.

Gastrointestinale effekter av sufentanil omfatter redusert propulsiv motilitet, redusert sekresjon og økt muskeltonus (opp til spasmer) av sfinkter i mage-tarmkanalen (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære effekter

Lave doser av intravenøs sufentanil assosiert med sannsynlig vagal (kolinerg) aktivitet forårsaker mild bradykardi og mildt redusert systemisk vaskulær resistens, uten betydelig senking av blodtrykket (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulær stabilitet er også resultatet av minimal effekt på kardial preload, kardial strømningshastighet og oksygenforbruk i myokard. Direkte effekter av sufentanil på myokardfunksjon ble ikke observert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Analgesi

Effekten av Dzuveo ble evaluert i to dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med 221 pasienter med moderat til alvorlig akutt postoperativ smerte (smerteintensitet ≥ 4 på en 0-10 skala) etter abdominal (studert opptil 48 timer) eller ortopedisk (hallux valgus) kirurgi (studert opptil 12 timer). Av de 221 pasientene fikk 147 aktiv behandling og 74 fikk placebo. Pasientene var hovedsakelig kvinner (63 %), gjennomsnittlig alder var 41 år (18-74 år), BMI 15,8 til 53,5 kg/m², rase var overveiende hvite (69 %) og svarte eller afrikansk-amerikanske (21 %). Gjennomsnittlig (SEM) baselinjeintensitet i disse studiene var 6,48 (0,21) for 12-timers hallux valgus-studie hos de sufentanil-behandlede pasientene og 5,98 (0,30) for de placebobehandlede pasientene. I abdominal kirurgisk studie var gjennomsnittlig smerteintensitet ved baselinjen 5,61 (0,13) for sufentanil-behandlede pasienter og 5,48 (0,18) for placebobehandlede pasienter.

I begge studier var det primære effektendepunktet tidsvektet sum av forskjell i smerteintensitet (SPID)

fra baselinje (målt på en 11-punkts NRS) over 12 timer (SPID12). Pasienter som brukte Dzuveo hadde en gjennomsnittlig SPID12-score som var overlegen i forhold til pasienter som brukte placebo (25,8 mot 13,1) hos abdominal kirurgipasienter ($p < 0,001$), og (5,93 vs. -6,7) hos ortopediske pasienter ($p = 0,005$). Tilleggsbehandling («rescue analgesia») ble tillatt i begge studier, med en høyere andel pasienter i placebogruppen som krevde tilleggsmedisin grunnet utilstrekkelig analgesi (64,8 %, 100 %, abdominal, ortopedisk) enn i sufentanil-gruppen (27,1 %, 70,0 % abdominal, ortopedisk). Innsettelse av analgesi, målt ved forskjell i smerteintensitet fra baselinje, var større ($p < 0,05$) for sufentanil versus placebo innen 15 minutter etter den første dosen i abdominalstudien og 30 minutter i ortopedi-studien. De fleste (>90 %) helsepersonell fant Dzuveo enkel å bruke.

Gjennomsnittlig antall doser i de to placebokontrollerte kliniske studiene var i de første 6 timene 2,8 tabletter, med mindre hyppig dosering i de følgende 6 timer (gjennomsnitt 1,7 tabletter). Det gjennomsnittlige antall Dzuveo-doser som ble administrert i løpet av 24 timer var 7,0 (210 mikrogram/dag). Pasienter med høyere smerteintensitet ved en time etter oppstart av Dzuveo-behandling, krevde hyppigere gjentatt dosering sammenlignet med pasienter med lavere smerteintensitetspoeng ved en time.

Respirasjonsdepresjon

Analgetiske doser av sufentanil resulterte i respiratoriske depressive effekter hos noen pasienter i kliniske studier, men ingen pasient behandlet med Dzuveo krevde bruk av et opioid reverseringsmiddel (f.eks. nalokson).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Farmakokinetikken til sufentanil etter administrering av Dzuveo kan beskrives som en to-kompartimentmodell med første ordens absorpsjon. Denne administrasjonsmåten resulterer i høyere absolutt biotilgjengelighet enn oral (svelging) administrasjon ved å unngå førstepassasjemetabolisme via 3A4-enzym i tarm og lever. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet etter en enkelt sublingval administrering av sufentanil-tabletten i forhold til en intravenøs sufentanil-infusjon av samme dose var 53 %.

I en studie på sufentanil 15 mikrogram sublingvaltablett (med samme formulering som 30 mikrogram tablett) ble det observert en vesentlig lavere biotilgjengelighet på 9 % etter oral inntak (svelging). Bukkal administrering viste en økt biotilgjengelighet på 78 % når tabletter ble plassert foran de fremre nedre tennene.

Maksimal konsentrasjoner av sufentanil oppnås ca. 60 minutter etter en enkelt dose; denne reduseres til ca. 40 minutter etter gjentatt timedosering. Når Dzuveo administreres hver time, oppnås det likevekts- plasmakonsentrasjoner etter 7 doser.

Distribusjon

Det sentrale distribusjonsvolumet etter intravenøs bruk av sufentanil er ca. 14 liter og distribusjonsvolum ved likevekt («steady state») er ca. 350 liter.

Biotransformasjon

Biotransformasjon foregår primært i leveren og tyntarmen. Sufentanil metaboliseres hovedsakelig hos mennesker av cytokrom P450-3A4 enzymet (se pkt. 4.5). Sufentanil metaboliseres raskt til en rekke inaktive metabolitter, med oksidativ N- og O-dealkylering som hovedveiene for eliminering.

Eliminasjon

Med Dzuveo er første dose clearance i den typiske pasienten med vekt 78,5 kg og alder 47 år på 84,2 l/time. Clearance ved likevekt er 129,3 l/time. Pasientvekt og alder er viktige kovariater når det gjelder clearance.

Etter en enkelt administrasjon av Dzuveo ble det observert gjennomsnittlig terminal halveringstid på 13,4 timer (område på 2,5 til 34,4 timer). Etter gjentatt administrasjon ble det observert en lengre gjennomsnittlig terminal halveringstid på 15,7 timer (område 2,4 til 42,7 timer) på grunn av høyere plasmakonsentrasjoner av sufentanil oppnådd etter gjentatt dosering og grunnet muligheten til å kvantifisere disse konsentrasjonene over en lengre tidsperiode.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Ved administrasjon av Dzuveo bestemmes klinisk varighet av analgesi i stor grad av tiden det tar for plasmakonsentrasjonen av sufentanil å gå fra C_{maks} til 50 % av C_{maks} etter seponering av dosering (kontekstsensitiv halveringstid eller $CST_{1/2}$), i stedet for terminal halveringstid. Etter enten en enkeltdose eller flere doser hver time over 12 timer, forblir den mediane $CST_{1/2}$ 2,3 timer: den sublingvale leveringsmåten har lengre effekt sammenlignet med intravenøs sufentanil administrering ($CST_{1/2}$ på 0,1 timer). Lignende $CST_{1/2}$ -verdier ble observert etter både enkelt og gjentatt administrasjon, og viser at det er en forutsigbar og konsistent effektvarighet etter flere doser av sublingvaltablett.

Pasientene ba om dosering med Dzuveo for å opprettholde plasmakonsentrasjoner i gjennomsnitt på 40-50 pg/ml etter 12 timer. Ingen effekt basert på alder eller kroppsmasseindeks (BMI) eller mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon ble sett.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

En populasjonsfarmakokinetisk analyse av sufentanilkonsentrasjoner i plasma etter bruk av Dzuveo, identifiserte ikke nyrefunksjon som en signifikant kovariat for clearance. På grunn av det begrensede antallet pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, bør Dzuveo imidlertid brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen for Dzuveo, ble hepatisk funksjon ikke identifisert som en signifikant kovariat for clearance. På grunn av det begrensede antall pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, kan det være at en potensiell effekt av leverdysfunksjon som kovariat ved clearance ikke ble avdekket. Derfor bør Dzuveo brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen farmakokinetiske data for sufentanil hos pediatriske pasienter.

Eldre

Ingen spesielle populasjonsstudier ble utført ved bruk av Dzuveo hos eldre. For Dzuveo viste en populasjonsfarmakokinetisk analyse en effekt av alder, med 18 % reduksjon i clearance hos eldre (over 65 år).

Effekt av BMI ved dosering

En populasjonsfarmakokinetisk analyse med vekt som kovariat viste at pasienter med høyere BMI doserte oftere.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduktiv toksisitet

Fertilitets- og tidlig embryonale utviklingsstudier ble utført hos hann- og hunnrotter. Økt dødelighet ble observert i alle behandlingsgruppene.

Reddusert drektighetsfrate ble observert etter behandling av hanner, noe som antyder potensiale for en negativ effekt på fertiliteten hos hanner. Økt resorpsjon av fostre og redusert kullstørrelse ble observert hos høydose-hunnene og antyder potensialet for føtotoksisitet, sannsynligvis på grunn av maternal toksisitet.

Mutagenisitet

Ames-testen påviste ingen mutagen aktivitet av sufentanil.

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier har ikke blitt utført med sufentanil.

Lokal toleranse

To lokal toleranse-studier ble utført i hamster-kinnposen med sufentanil sublingvaltabletter. Det ble konkludert fra disse studiene at sufentanil sublingvaltabletter har ingen eller minimal potensial for lokal irritasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol-E421
Kalsiumhydrogenfosfat
Hypromellose
Krysskarmellosenatrium
Indigokarmin -E132
Stearinsyre
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys og oksygen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dzuveo er pakket i en polypropylen endoseapplikator, som er pakket i en polyesterfilm/LDPE/aluminiumsfolie/LDPE-dosepose med en oksygenabsorber. Dzuveo vil være tilgjengelig i esker med 5 og 10. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om bruk av enoseapplikator (SDA)

Produkt til engangsbruk/Skal ikke gjenbrukes

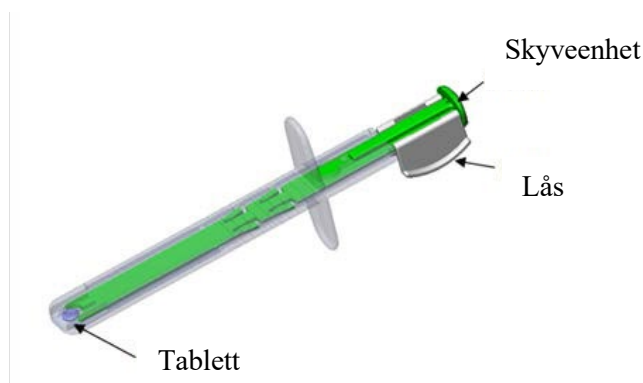
Skal ikke brukes hvis posjionsposeforseglingen er brutt Skal ikke brukes hvis endoseapplikatoren (SDA) er skadet

Instruer pasienten om å ikke tygge eller svelge tablett.

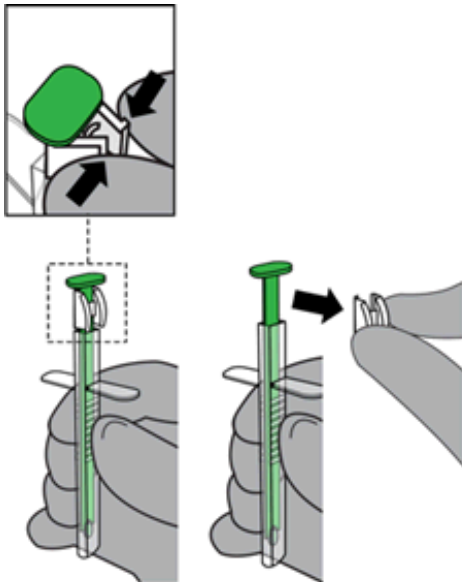
Instruer pasienten om å ikke spise eller drikke og snakke så lite som mulig i 10 minutter etter å ha fått tablett.

1. Når det er klart for å gi legemidlet, åpnes posjionsposen ved å rive fra hakket øverst på posjionsposen. Posjionsposen inneholder en klar SDA av plast, med en enkelt blåfarget tablett plassert i spissen, og en oksygenabsorberende pakke. Den oksygenabsorberende pakken skal kastes.

Innholdet i posjionsposen vises nedenfor:

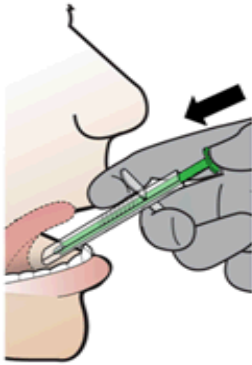


2. Fjern den hvite låsen fra den grønne skyveenheten ved å klemme sidene sammen og løsne den fra skyveenheten. Kast låsen.

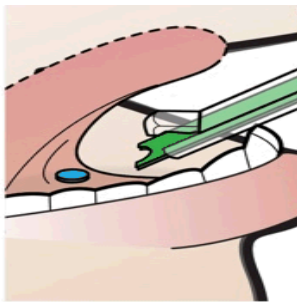


3. Be pasienten om å bevege tungen opp mot ganen, hvis dette er mulig.
4. Legg SDA lett på pasientens tenner eller lepper.
5. Legg SDA-spissen under tungen og rett den mot bunnen av pasientens munn.

Merk: Unngå at SDA-spissen kommer i kontakt med slimhinnen.



6. Trykk ned den grønne skyveenheten for å legge tablettene i pasientens sublingvale rom og kontroller tablett plasseringen.



Endoseapplikatoren (SDA) skal kastes i henhold til institusjonens regler og lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 juni 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (**PSUR-er**) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Dzuveo i hver medlemsstat, må innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) samtykke i innhold og formatet i utdanningsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og eventuelt andre aspekter av programmet, med den nasjonale kompetente myndigheten (NCA).

MAH skal se til at alt helsepersonell (dvs. leger, sykehusfarmasøyter og sykepleiere) som forventes å forskrive/administrere legemidlet i hver medlemsstat der Dzuveo markedsføres, forsynes med en veiledning for helsepersonell, som beskriver kritisk informasjon for sikker og effektiv bruk av Dzuveo, inkludert:

- hvordan applikatoren brukes.
- minimum doseintervall på én sublingual tablett per time, for å forhindre/minimere den viktige identifiserte risikoen for respirasjonsdepresjon og den viktige potensielle risikoen for overdose.
- hovedinformasjonen som skal gis ved pasientkonsultering om mulig

respirasjonsdepresjon/overdose.

- detaljert instruksjon om hvordan man håndterer overdose/respirasjonsdepresjon.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE MED 5 ELLER 10 PORSJONSPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dzuveo 30 mikrogram sublingvaltabletter
sufentanil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 30 mikrogram sufentanil (som itrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 sublingvaltablett i en endoseapplikator
5 x 1 sublingvaltablett i en endoseapplikator

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal kun brukes med endoseapplikator.
Tabletten skal ikke tygges eller svelges.
Minimum 1 times doseringsintervall.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og oksygen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1284/001 5 x 1 tablett i endoseapplikatorer
EU/1/18/1284/002 10 x 1 tablett i endoseapplikatorer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**PORSJONSPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dzuveo 30 mikrogram sublingvaltablett
sufentanil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 30 mikrogram sufentanil (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 endoseappikator med 1 tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Skal kun brukes med endoseappikator.
Administrer produktet umiddelbart etter åpning av porsjonsposen.
Tabletten skal ikke tygges eller svelges.
Minimum 1 times doseringsintervall.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og oksygen.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ENKELTDOSEAPPLIKATOR

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Dzuveo 30 mcg sublingvaltablett
sufentanil

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Dzuveo 30 mikrogram sublingvaltablett sufentanil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Dzuveo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dzuveo
3. Hvordan du bruker Dzuveo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dzuveo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Dzuveo er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Dzuveo er sufentanil, som tilhører en gruppe sterke smertestillende midler som kalles opioider.

Sufentanil brukes til å behandle akutt moderat til alvorlig smerte hos voksne i et medisinsk overvåket miljø, som et sykehus.

2. Hva du må vite før du bruker Dzuveo

Bruk ikke Dzuveo:

- dersom du er allergisk overfor sufentanil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Hvis du har alvorlige lunge- eller pusteproblemer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Dzuveo. Fortell legen eller sykepleieren før behandling hvis du:

- lider av en tilstand som påvirker pusten (som astma, hvesing eller kortpustethet). Da Dzuveo kan påvirke pusten, vil legen eller sykepleieren sjekke pusten din under behandlingen;
- har hodeskade eller hjernesvulst;
- har problemer med hjerte og sirkulasjon, spesielt langsom hjerterefrekvens, uregelmessig hjerterytme, lavt blodvolum eller lavt blodtrykk;
- har moderate til alvorlige leverproblemer eller alvorlige nyreproblemer, da disse organene påvirker måten kroppen din bryter ned og eliminerer legemidlet på;
- har unormalt trege tarmbevegelser;
- har en sykdom i galleblæren eller bukspyttkjertelen;
- eller noen i familien noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller illegale rusmidler («avhengighet»)
- røyker
- noen gang har hatt stemningsrelaterte plager (depresjon, angst eller en personlighetsforstyrrelse) eller har fått behandling av psykiater for andre psykiske lidelser.

Dette legemidlet inneholder sufentanil, som er et opioid legemiddel. Gjentatt bruk av opioide

smertestillende midler kan føre til at legemidlet blir mindre effektivt (du blir vant til det). Det kan også føre til avhengighet og misbruk, som kan føre til livstruende overdose. Dersom du er bekymret for at du kan bli avhengig av Dzuveo, er det viktig at du snakker med legen.

Rådfør deg med legen din MENS du bruker Dzuveo dersom:

- Du får smerte eller økt følsomhet for smerte (hyperalgesi) som ikke responderer på en høyere dosering av legemidlet slik legen har foreskrevet.

Hva du må vite før du tar Dzuveo:

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

- Dzuveo kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser som f.eks. søvnapné (pustestans under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygenivå i blodet). Symptomene kan omfatte søvnapné, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, vansker med å fortsette å sove eller mye døsighet på dagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person observerer disse symptomene. Legen kan vurdere å redusere dosen.

Barn og ungdom

Dzuveo skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Dzuveo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Fortell spesielt legen eller apoteket dersom du tar følgende legemidler:

- Ketokonazol, som brukes til behandling av soppinfeksjoner. Dette legemidlet kan ha en effekt på hvordan kroppen din bryter ned sufentanil.
- Alle legemidler som kan gjøre deg søvngig (har beroligende effekt), som sovepiller, legemidler mot angst (for eksempel benzodiazipiner), beroligende midler eller andre opioider, da de kan øke risikoen for alvorlige pusteproblemer, koma og kan være livstruende.
- Legemidler for behandling av depresjon, kjent som Monoamino-oksidasehemmere (MAO-hemmere). Disse legemidlene må ikke tas i 2 uker før eller samtidig med Dzuveo.
- Legemidler for behandling av depresjon, kjent som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-preparater) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-preparater). Samtidig bruk av disse legemidlene og Dzuveo er ikke anbefalt.
- Legemidler til behandling av epilepsi, nervesmerter eller angst (gabapentin og pregabalin), da de kan øke risikoen for opioidoverdose og respirasjonsdepresjon og kan være livstruende.
- Andre legemidler som også tas sublingvalt (lagt under tungen der de oppløses) eller legemidler som virker i munnen (for eksempel nystatin, en væske eller pastiller du holder i munnen for å behandle soppinfeksjoner) da effekten på Dzuveo ikke er studert.
- Regelmessig foreskrevet opioider (for eksempel morfin, kodein, fentanyl, hydromorfon, oksykodon).
- Legemidler som brukes til behandling av høyt blodtrykk eller angina (brystsmerter), kalt kalsiumkanalblokkere eller betablokkere, for eksempel diltiazem og nifedipin.

Inntak av Dzuveo sammen med alkohol

Ikke drikk alkohol mens du bruker Dzuveo. Dette kan øke risikoen for å oppleve alvorlige pusteproblemer.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dzuveo skal ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder, uten bruk av effektiv prevensjon.

Dzuveo passerer over i morsmelk og kan forårsake bivirkninger hos barn som dier. Amming anbefales ikke mens du bruker Dzuveo.

Kjøring og bruk av maskiner

Dzuveo påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, da det kan føre til søvnighet, svimmelhet eller synsforstyrrelser. Du bør ikke kjøre bil eller betjene maskiner hvis du opplever noen av disse symptomene under eller etter behandling med sufentanil. Du bør kun kjøre bil og bruke maskiner dersom det har gått tilstrekkelig tid etter at du har tatt den siste dosen av Dzuveo.

Dzuveo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Dzuveo

Dette legemidlet skal gis av lege eller en sykepleier ved bruk av endoseadministrasjonsenheten. Du skal ikke ta dette legemidlet selv.

Dzuveo brukes kun i et medisinsk overvåket miljø, for eksempel et sykehus. Det er bare foreskrevet av en lege som har erfaring med bruk av sterke smertestillende midler som sufentanil, og vet hvilke effekter det kan ha på deg, spesielt på pusten (se «Advarsler og forholdsregler» ovenfor).

Den anbefalte dosen er maksimalt en 30 mikrogram sublingvaltablett i timen. Den sublingvale tablett vil bli gitt til deg av en helsepersonell ved bruk av endoseapplikatoren. Applikatoren vil hjelpe helsepersonell til å legge en tablett under tungen din. Tablettene oppløses under tungen og skal ikke tygges eller svelges, fordi tablett ikke er effektiv som smertelindring med mindre den oppløses under tungen. Du bør ikke spise eller drikke og bør snakke så lite som mulig i 10 minutter etter hver dose.

Etter at du har fått en dose, vil du ikke bli gitt en ny dose på minst én time. Maksimal daglig dose er 720 mikrogram (24 tabletter per dag).

Dzuveo skal ikke brukes utover 48 timer.

Etter behandlingen vil personellet kaste applikatoren i henhold til forskrifter.

Dersom du tar for mye av Dzuveo

Symptomene på overdose inkluderer alvorlige pusteproblemer som langsom og overfladisk pust, bevissthetstap, ekstremt lavt blodtrykk, kollaps og muskelstivhet. Hvis dette begynner å utvikle seg, si fra umiddelbart til legen eller sykepleieren.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har eventuelle spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

De alvorligste bivirkningene er alvorlige pusteproblemer, som langsom og overfladisk pust, noe som kan føre til at du slutter å puste.

Hvis du opplever noen av de nevnte bivirkningene, fortell legen eller sykepleieren omgående.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

Kvalme eller sykdomsfølelse, oppkast og generell varmekfølelse.

Vanlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 10 personer):

- Manglende evne eller problemer med å sove, angst eller forvirring, svimmelhet
- Hodepine, søvnighet/søvnig følelse.
- Økt hjertefrekvens, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk.

- Lave oksygenivåer i blodet, følelse av smerte i nedre del av halsen, langsom, overfladisk pust.
- Tørr munn, flatulens (luft i magen), forstoppelse, fordøyelsesproblemer eller refluks.
- Allergiske reaksjoner, kløe i huden.
- Muskelkramper og spasmer.
- Manglende evne til å urinere.
- Dette legemidlet kan også forårsake endringer i nivåer av røde blodlegemer, hvite blodlegemer, kalsium, albumin, kalium og natrium i blodet, noe som kun kan identifiseres ved en blodprøve. Hvis du tar en blodprøve, må du sørge for at legen din vet at du tar dette legemidlet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 100 personer):

- Betennelse i lungene, rødhet og betennelse i øynene, betennelse i halsen.
- Fettklumper under huden.
- Manglende evne til å håndtere blodsukker (diabetes), økt kolesterol.
- Følelse av agitasjon, mangel på interesse eller følelser, mangel på energi, desorientering, opphisselse, hallusinasjoner eller å se ting som ikke er der, nervøsitet.
- Problemer med å koordinere muskelbevegelser, muskelkontraksjoner, skjelving eller overdreven risting, overdrevne refleksrespons, brennende følelse, følelse av svimmelhet, unormal følelse i huden (prikking, kribling i huden), nummenhet generelt, tretthet, glemsomhet, migrene, spenningshodepine.
- Synsforstyrrelser, øyesmerter.
- Nedsatt hjertefrekvens, uregelmessig hjerterytme, angina eller andre brystmerter.
- Høyt blodtrykk eller lavt blodtrykk når du står opp, rødhet i huden.
- Langsom eller vanskelig pust (også under søvn), neseblod, hikke.
- Brystmerter og pustevansker, forårsaket av en blodpropp i lunge, væske i lungene, hvesing.
- Diaré, raping eller oppstøt, betennelse i magesekken eller gastritt, oppblåsthet, syrerrefluks, brekninger, magesmerter eller ubehag i magen.
- Utvikler blærer, overdreven svette, utslett, nummenhet i huden i munn eller ansikt.
- Smerter i ryggen, brystet eller andre kroppsdeler, smerter i ekstremiteter.
- Problemer med urinerings, sterk luktende urin, smerte ved urinerings, nyresvikt.
- Hevelse, ubehagelige følelser i brystet, kulderystelser og svakhet (mangel på energi).

Dette legemidlet kan også føre til endringer i blodplatenivået (som hjelper blodet til å koagulere), magnesium, protein, sukker, fett, fosfater og plasma i blodet, som bare kan identifiseres ved en blodprøve. Hvis du tar en blodprøve, må du sørge for at legen din vet at du tar dette legemidlet.

Frekvensen ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktisk sjokk), kramper (anfall), koma, små pupiller, rødhet i huden.
- Abstinenssyndrom som kan inkludere symptomer som agitasjon, angst, muskelsmerter, søvnløshet, svette og gjesping.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Dzuveo

Oppbevares utilgjengelig for barn. Legen eller sykepleieren vil påse at:

- dette legemidlet ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP.
- Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- skal oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys og oksygen.
- dette legemidlet ikke brukes hvis det har tegn på nedbryting.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonellet vil kaste eventuelt avfall i henhold til sykehusets regler. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Dzuveo

- Virkestoffet er sufentanil. Hver sublingvaltablett inneholder 30 mikrogram sufentanil (som sitrat).
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E421), dikalsiumfosfat, hypromellose, krysscarmellose natrium, indigokarmin (E132), stearinsyre og magnesiumstearat.

Hvordan Dzuveo ser ut og innholdet i pakningen

Dzuveo er en blåfarget, flat, sublingval tablett med runde kanter. Den måler 3 mm i diameter og ligger i en endoseapplikator (merket [sublingual tablett]). Applikatoren, med tablett inni, ligger i en porsjonspose.

Hver porsjonspose inneholder én applikator og én sufentanil 30 mikrogram tablett. Hver pakke inneholder enten 5 eller 10 porsjonsposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner om bruk av endoseapplikator (SDA- single dose applicator)

Produkt til engangsbruk / Skal ikke gjenbrukes.

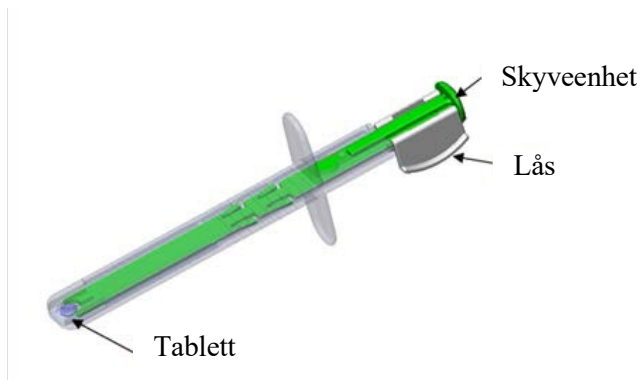
Skal ikke brukes hvis porsjonsposeforseglingen er brutt. Skal ikke brukes hvis endoseapplikatoren (SDA) er skadet.

Instruer pasienten om å ikke tygge eller svelge tablett.

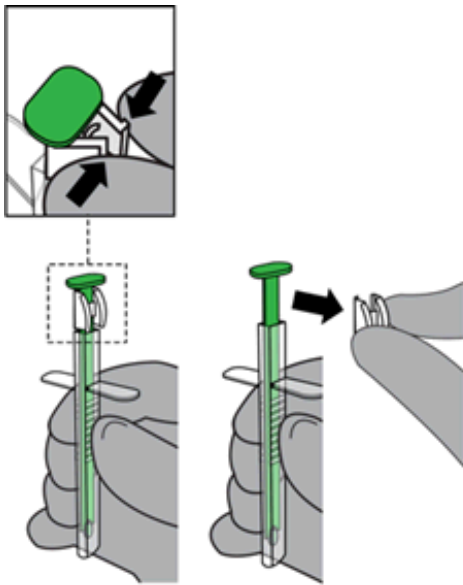
Instruer pasienten om å ikke spise eller drikke og snakke så lite som mulig i 10 minutter etter å ha tatt tablett.

1. Når det er klart til å gi legemidlet, åpnes porsjonsposen ved å rive fra hakket øverst på porsjonsposen. Porsjonsposen inneholder en klar SDA av plast, med en enkelt blåfarget tablett plassert i spissen, og en oksygenabsorberende pakke. Den oksygenabsorberende pakken skal kastes.

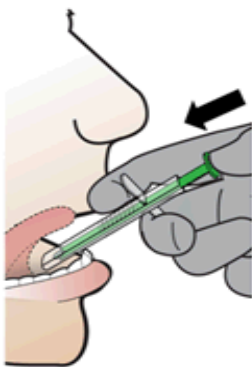
Innholdet i porsjonsposen vises nedenfor:



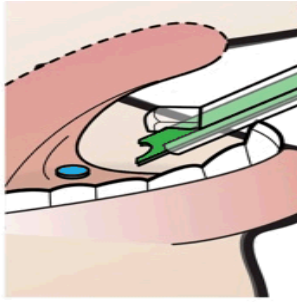
2. Fjern den hvite låsen fra den grønne skyveenheten ved å klemme sidene sammen og løsne den fra skyveenheten. Kast låsen.



3. Be pasienten å bevege tungen opp mot ganen, hvis dette er mulig.
4. Legg SDA lett på pasientens tenner eller lepper.
5. Legg SDA-spissen under tungen og rett den mot bunnen i pasientens munn.
MERK: Unngå at SDA-spissen kommer i kontakt med slimhinnen.



6. Trykk ned den grønne skyveenheten for å legge tablettene i pasientens sublingvale rom og kontroller tablettplasseringen.



Endoseapplikatoren (SDA) skal kastet i henhold til institusjonens regler og lokale krav.

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for sufentanil er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Opioidindusert hyperalgesia (OIH) er et veldokumentert fenomen, og ingen bestemte opioider har vist seg å konsekvent være helt uten OIH-effekter. PRAC er av den oppfatning at produktmerkingen for alle produkter som inneholder sufentanil bør oppdateres for å inkludere de riktige advarselene når det gjelder kjennetegnene på dette fenomenet, og hvordan man skal gå frem når det er mistanke om at dette forekommer. Det foreslås derfor en oppdatering av avsnitt 4.4. i preparatomtalen og pkt. 2 i pakningsvedlegget.

Det er en stor mengde bevis på og et stort antall publikasjoner som viser til økt risiko for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og død som følge av samtidig bruk av opioider og gabapentinoider, ansett som å være en klasseeffekt. En tilsvarende advarsel har blitt lagt til i produktinformasjonen.

Publiserte beviser antyder, basert på observasjons- og intervensjonsstudier, at opioider utgjør en risikofaktor for sentralt søvnapné (CSA). Det er også fremlagt bevis på at opioider øker risikoen på en doseavhengig måte og at effekten er reversibel med opioidseponering eller dosereduksjon. Et økende antall publikasjoner gjeldende emnet har blitt funnet i det offentlige domenet, som antyder en klasseeffekt av opioider. Det er en plausibel teori om at effekten opioider har på CNS påvirker pustesyklusen. Produktinformasjonen oppdateres derfor i henhold til dette.

Til slutt, foreslås det en harmonisering av punkt 4.4. i preparatomtalen og avsnitt 2 i pakningsvedlegget, gjeldende potensialet for misbruk og toleransen med andre produkter som inneholder sufentanil.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for sufentanil mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder sufentanil er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler derfor at vilkårene i markedsføringstillatelsen(e) bør endres på.