

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dzuevo 30 microgramas comprimido sublingual

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contém 30 microgramas de sufentanilo (como citrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido sublingual.

Comprimido de cor azul, com faces achatadas e arestas arredondadas e um diâmetro de 3 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dzuevo está indicado para o tratamento da dor aguda moderada a grave em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Dzuevo destina-se a ser administrado por um profissional de saúde exclusivamente num ambiente clinicamente monitorizado. Um ambiente clinicamente monitorizado tem de possuir equipamento e pessoal com formação para detetar e gerir situações de hipoventilação, bem como ter disponível oxigénio suplementar e antagonistas opioides, como a naloxona. Dzuevo deve ser apenas prescrito e administrado por profissionais de saúde com experiência na gestão da terapêutica com opioides, especificamente na gestão de reações adversas aos opioides, tais como depressão respiratória (ver secção 4.4).

Posologia

Dzuevo apresenta-se sob a forma de aplicador unidose descartável, a administrar ao doente por um prestador de cuidados de saúde, conforme necessário, mas não mais do que uma vez por hora, resultando numa dose máxima de 720 microgramas/dia. Os doentes com maior intensidade de dor uma hora após o início do tratamento com sufentanilo necessitaram de um redoseamento mais frequente em comparação com os doentes com pontuações de intensidade de dor mais baixas ao fim de uma hora.

O tratamento com Dzuevo não deve ultrapassar as 48 horas.

Idosos

Não é necessário um ajuste de dose específico nos doentes idosos. No entanto, os doentes idosos devem ser monitorizados cuidadosamente a fim de detetar reações adversas ao sufentanilo (ver secção 5.2).

Compromisso hepático ou renal

O sufentanilo deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave ou compromisso renal grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de sufentanilo em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para via sublingual.

Dzuevo deve ser administrado por um profissional de saúde a partir do aplicador unidose descartável (ver secção 6.6). O aplicador é utilizado como auxiliar de administração para que o profissional de saúde possa colocar o comprimido debaixo da língua do doente, conforme necessário e mediante pedido, com um intervalo mínimo de 1 hora entre as doses.

O comprimido sublingual administrado deve ser dissolvido debaixo da língua e não deve ser mastigado ou engolido. Se engolido, a biodisponibilidade oral de Dzuevo é de apenas 9 %, o que resulta numa dose subterapêutica. Os doentes não devem comer ou beber e devem evitar falar durante 10 minutos após cada dose de sufentanilo 30 mcg comprimido sublingual. Em caso de boca excessivamente seca, podem ser dados cubos de gelo aos doentes. Alguns excipientes insolúveis do comprimido podem permanecer na boca após a dissolução completa. Esta situação é normal e não indica falta de absorção do sufentanilo do comprimido.

Ver secção 6.6 para instruções relativamente ao manuseamento do comprimido sublingual Dzuevo e aplicador.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Depressão respiratória ou compromisso pulmonar significativos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Depressão respiratória

O sufentanilo pode causar depressão respiratória, cujo grau/gravidade está relacionado com a dose administrada. Os efeitos respiratórios do sufentanilo devem ser avaliados mediante monitorização clínica (por exemplo, frequência respiratória, nível de sedação e saturação de oxigénio). Os doentes em maior risco são aqueles que sofrem de compromisso respiratório ou reserva respiratória reduzida. A depressão respiratória causada pelo sufentanilo pode ser revertida mediante a administração de antagonistas opioides. Pode ser necessário repetir a administração de antagonistas, já que a duração da depressão respiratória pode ser superior à duração do efeito do antagonista (ver secção 4.9).

Risco devido ao uso concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

O uso concomitante de sufentanilo e medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deve ser reservada a doentes para os quais não é possível um tratamento alternativo ou nos casos em que o sufentanilo é utilizado numa situação de emergência.

Pressão intracraniana

O sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes que possam ser particularmente suscetíveis aos efeitos da retenção de CO₂ no cérebro, tais como aqueles com evidência de pressão intracraniana aumentada ou perturbações da consciência. O sufentanilo pode perturbar a evolução clínica de doentes com ferimentos na cabeça. O sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com tumores cerebrais.

Efeitos cardiovasculares

O sufentanilo pode causar bradicardia. Por conseguinte, deve ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias anteriores ou preexistentes.

O sufentanilo pode causar hipotensão, especialmente em doentes hipovolémicos. Devem ser tomadas medidas adequadas para manter uma tensão arterial estável.

Compromisso da função hepática ou renal

O sufentanilo é principalmente metabolizado no fígado e excretado na urina e nas fezes. A duração da atividade pode ser prolongada em doentes com compromisso hepático ou renal grave. Existem apenas dados limitados disponíveis sobre a administração de sufentanilo nestes doentes. Os doentes com compromisso hepático moderado a grave ou compromisso renal grave têm de ser monitorizados cuidadosamente relativamente a sintomas de sobredosagem com sufentanilo (ver secção 4.9).

Tolerância e Transtorno por Uso de Opióides (abuso e dependência)

A administração repetida de opioides pode causar tolerância, dependência física e psicológica e pode levar a transtornos por uso de opioides (TUO).

O abuso ou a utilização inadequada intencional de Dzuveo pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolvimento de TUO é maior em doentes com historial pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de distúrbios de utilização de substâncias (incluindo distúrbio de consumo de álcool), em consumidores habituais de tabaco ou em doentes com historial pessoal de outros problemas de saúde mental (por exemplo, depressão major, ansiedade e perturbação da personalidade).

Vai ser necessário monitorizar os doentes quanto a sinais de comportamento de procura de fármacos (p. ex., pedidos demasiado precoces de novas receitas). Isto inclui a revisão de opioides e fármacos psicoativos (como as benzodiazepinas) concomitantes. Para os doentes com sinais e sintomas de TUO, deve ser considerada uma consulta com um especialista em dependência.

Efeitos gastrointestinais

O sufentanilo como antagonista dos recetores μ -opioides pode reduzir a motilidade gastrointestinal. Por conseguinte, o sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de íleo paralítico.

O sufentanilo como antagonista dos recetores μ -opioides pode causar espasmos do esfíncter de Oddi. Assim, o sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças da vesícula e vias biliares, incluindo pancreatite aguda.

Hiperalgisia induzida por opioides

Assim como com outros opiáceos, em caso de um controlo insuficiente da dor em resposta a um aumento da dose de sufentanilo, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgisia induzida por opiáceos. Pode haver indicação para uma redução da dose ou para a descontinuação do sufentanilo ou a revisão do tratamento.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que se apresentam com ACS, considerar reduzir a dose total de opioides.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação com a enzima 3A4 do citocromo P450

O sufentanilo é principalmente metabolizado pela enzima 3A4 do citocromo P450 humano. O cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A4, pode aumentar significativamente a exposição sistémica ao sufentanilo sublingual (aumento de 19 % nos níveis plasmáticos máximos ($C_{m\acute{a}x}$) e aumento de 77 % na exposição geral à substância ativa (AUC)) e prolongar em 41 % o tempo necessário para atingir a concentração máxima. Efeitos semelhantes com outros inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol e ritonavir) não podem ser excluídos. Qualquer alteração na eficácia/tolerância associada com uma maior exposição seria compensada, na prática, por um aumento na quantidade de tempo entre doses (ver secção 4.2).

Interação com o canal de cálcio e/ou betabloqueadores

A incidência e o grau da bradicardia e hipotensão com sufentanilo podem ser superiores em doentes a receber terapêutica crónica com bloqueadores do canal de cálcio e/ou betabloqueadores.

Deve agir-se com precaução no caso de doentes que recebem concomitantemente estes medicamentos, devendo estes ser cuidadosamente monitorizados.

Depressores do sistema nervoso central (SNC)

O uso concomitante de depressores do SNC, incluindo barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos ou outros opioides, gases halogenados ou outros depressores não seletivos do SNC (por exemplo, álcool) pode potenciar a depressão respiratória.

A utilização concomitante de opioides e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem com opioides, depressão respiratória e morte.

Ao considerar a utilização de sufentanilo num doente que esteja a receber um depressor do SNC, a duração da utilização do depressor do SNC e a resposta do doente devem ser avaliadas, incluindo o grau de tolerância que se desenvolveu à depressão do SNC. Se for tomada a decisão de iniciar-se o tratamento com sufentanilo, o doente deve ser monitorizado de perto e deve ser considerada uma dose inferior do depressor do SNC concomitante.

Agentes serotoninérgicos

A co-administração de sufentanilo com um agente serotoninérgico, tais como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs), Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSNs), ou Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAOs), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma situação potencialmente com risco de vida. Os Inibidores da Monoamino-Oxidase não devem ser tomados nas 2 semanas anteriores ou ao mesmo tempo que a toma de Dzuveo.

Outros

A interação com outros medicamentos administrados por via sublingual ou medicamentos destinados a diluir/estabelecer um efeito na cavidade oral não foi avaliada e a administração simultânea deve ser evitada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de sufentanilo em mulheres grávidas são inexistentes ou limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O sufentanilo não deve ser utilizado durante a gravidez, pois atravessa a placenta e o centro respiratório do feto é sensível aos opioides. Se sufentanilo for administrado à mãe durante este período, deve haver prontamente

disponível um antídoto para o feto. Na sequência de um tratamento de longa duração, o sufentanilo pode causar sintomas de abstinência no recém-nascido.

O sufentanilo não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

O sufentanilo é excretado no leite humano numa quantidade passível de provocar efeitos nos recém-nascidos/lactentes amamentados. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com sufentanilo, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos do sufentanilo sobre a fertilidade. Estudos em ratos revelaram fertilidade reduzida e aumento da mortalidade embrionária (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do sufentanilo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas caso sintam sonolência, tonturas ou perturbações visuais no decurso do tratamento com sufentanilo ou após o término do mesmo. Os doentes devem apenas conduzir e utilizar máquinas se tiver decorrido tempo suficiente após a última administração de sufentanilo.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais grave do sufentanilo é a depressão respiratória, que ocorreu a uma taxa de 0,6 % em ensaios clínicos com sufentanilo.

As reações adversas mais frequentemente comunicadas, verificadas em ensaios clínicos e no período de pós-comercialização com medicamentos que contêm sufentanilo foram náuseas, vômitos e pirexia ($\geq 1/10$ doentes) (ver a secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas identificadas nos ensaios clínicos ou no período pós-comercialização de outros medicamentos contendo sufentanilo encontram-se resumidas no quadro abaixo. As frequências são definidas do seguinte modo:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$
Muito raras	$< 1/10\ 000$
Desconhecida	Não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Infeções e infestações			Bronquite Conjuntivite infecciosa Faringite	

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Lipoma	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia Leucocitose	Trombocitopenia	
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipocalcemia Hipoalbuminemia Hipocaliemia Hiponatremia	Hipomagnesemia Hipoproteinemia Hipercalemia Diabetes mellitus Hiperglicemia Hiperlipidemia Hipoposfatemia Hipovolemia	
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia Ansiedade Estado confusional	Agitação Apatia Transtorno dissociativo Desorientação Humor eufórico Alucinação Alterações do estado mental Nervosismo	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Tonturas Sonolência Sedação	Tremor Ataxia Distonia Hiper-reflexia Tremor Sensação de ardor Pré-síncope	Convulsões Coma
			Parestesia Hipoestesia Letargia Deterioração da memória Enxaqueca Cefaleia de tensão	
Afeções oculares			Dor ocular Perturbações visuais	Miose
Cardiopatias		Taquicardia Taquicardia sinusal	Bradycardia Angina de peito Fibrilação auricular Extrasístoles ventriculares	
Vasculopatias		Hipotensão Hipertensão	Hipertensão ortostática Rubor Hipotensão diastólica Hipotensão ortostática	

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hipoxia Dor faringolaríngea Depressão respiratória	Bradipneia Epistaxe Soluços Apneia Atelectasia Hipoventilação Embolismo pulmonar Edema pulmonar Dificuldade respiratória Insuficiência respiratória Sibilos	Paragem respiratória
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos	Obstipação Dispepsia Flatulência Boca seca	Diarreia Erução Esforço para vomitar Desconforto abdominal Distensão abdominal Dor na parte superior do abdômen Desconforto epigástrico Gastrite Refluxo gastroesofágico Hipoestesia oral	
Afeções hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido	Hiperidrose Hipoestesia facial Prurido generalizado Formação de bolhas Erupção cutânea Pele seca	Eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares Contrações musculares	Dor de costas Dor musculoesquelética Dor musculoesquelética do peito Dor nas extremidades	
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária	Hesitação urinária Oligúria Compromisso renal Dor no trato urinário	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia		Sensação de calor Fadiga Astenia Arrepios Inchaço local Dor no peito (não cardíaca) Desconforto no peito	Síndrome de abstinência de fármacos

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecida
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição da saturação de oxigênio Aumento da temperatura corporal	Aumento da tensão arterial Diminuição da frequência respiratória Aumento da glicose no sangue Aumento da bilirrubina no sangue Diminuição do débito urinário Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da ureia no sangue Alteração na onda T no eletrocardiograma Anomalias no eletrocardiograma Aumento dos níveis de enzimas hepáticas Alterações no teste da função hepática	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Anemia pós-operatória	Náusea relacionada com o procedimento Íleo pós-operatório Vômitos relacionados com o procedimento Complicação no estoma gastrointestinal Dor relacionada com o procedimento	

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A sobredosagem de sufentanilo manifesta-se através do exagero dos seus efeitos farmacológicos. Dependendo da sensibilidade individual, o quadro clínico é determinado pelo grau de depressão respiratória. Esta pode variar entre hipoventilação e paragem respiratória. Outros sintomas que podem ocorrer são perda de consciência, coma, choque cardiovascular e rigidez muscular.

Tratamento

A gestão da sobredosagem de sufentanilo deve concentrar-se no tratamento dos sintomas do agonismo aos recetores μ -opioides, incluindo a administração de oxigénio. Deve dar-se atenção, principalmente, à obstrução das vias aéreas e à necessidade de ventilação assistida ou controlada.

Um antagonista opioide (por exemplo, naloxona) deve ser administrado em caso de depressão respiratória. Esta medida não exclui contramedidas mais diretas. A menor duração da atividade do antagonista opioide em comparação com aquela do sufentanilo deve ser tida em consideração. Neste caso, o antagonista opioide pode ser administrado repetidamente ou por perfusão.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anestésicos, anestésicos opioides, código ATC: N01AH03.

Mecanismo de ação

O sufentanilo é um opioide sintético potente que se liga de forma altamente seletiva aos recetores μ -opioides. O sufentanilo atua como agonista pleno dos recetores μ -opioides. O sufentanilo não induz a libertação de histamina. Todos os efeitos do sufentanilo podem ser imediatos e completamente bloqueados mediante administração de um antagonista específico, como a naloxona.

Efeitos farmacodinâmicos primários

Analgesia

Pensa-se que a analgesia induzida pelo sufentanilo seja mediada através da ativação dos recetores μ -opioides, principalmente no âmbito do SNC, alterando os processos que afetam a percepção e a resposta à dor. Nos seres humanos, a potência é 7 a 10 vezes superior à do fentanilo e 500 a 1000 vezes superior à da morfina (por via oral). A elevada lipofilia do sufentanilo permite que este seja administrado sublingualmente, conseguindo-se um rápido início do efeito analgésico.

Efeitos farmacodinâmicos indesejáveis

Depressão respiratória

O sufentanilo pode causar depressão respiratória (ver secção 4.4) e também suprime o reflexo da tosse.

Outros efeitos sobre o SNC

Sabe-se que doses elevadas de sufentanilo administrado por via intravenosa causam rigidez muscular, provavelmente em resultado de um efeito sobre a substância nigra e o núcleo estriado. A atividade hipnótica pode ser demonstrada através de alterações nos eletroencefalogramas.

Efeitos gastrointestinais

As concentrações plasmáticas analgésicas de sufentanilo podem provocar náuseas e vômitos devido à irritação da zona de gatilho quimiorrecetora.

Os efeitos gastrointestinais do sufentanilo incluem a diminuição da motilidade propulsiva, diminuição de secreções e aumento do tônus muscular (que pode causar espasmos) dos esfíncteres do trato gastrointestinal (ver secção 4.4).

Efeitos cardiovasculares

Doses baixas de sufentanilo intravenoso associadas a provável atividade (colinérgica) vagal causam bradicardia ligeira e uma ligeira redução da resistência vascular sistémica, sem diminuir significativamente a tensão arterial (ver secção 4.4).

A estabilidade cardiovascular também resulta de efeitos mínimos na pré-carga cardíaca, débito cardíaco e consumo de oxigénio do miocárdio. Não foram observados efeitos diretos do sufentanilo sobre a função do miocárdio.

Eficácia e segurança clínicas

Analgesia

A eficácia de Dzuveo foi avaliada em dois ensaios em dupla ocultação e controlados por placebo, os quais incluíram 221 doentes com dor pós-operatória aguda moderada a grave (intensidade de dor ≥ 4 numa escala de 0-10) após terem sido submetidos a cirurgia abdominal (estudada até 48 horas) ou ortopédica (bunionectomia) (estudada até 12 horas). Dos 221 doentes, 147 receberam o tratamento ativo e 74 receberam placebo. Os doentes eram predominantemente do sexo feminino (63 %), a idade média era 41 anos (intervalo de idades de 18-74 anos), o IMC variava entre 15,8 e 53,5 kg/m² e a raça era predominantemente caucasiana (69 %) e negra ou afro-americana (21 %). A intensidade da linha de base (SEM) média nestes ensaios foi de 6,48 (0,21) para o ensaio da bunionectomia de 12 horas nos doentes tratados com sufentanilo e 5,98 (0,30) nos doentes tratados com placebo. No ensaio da cirurgia abdominal, a intensidade de dor de linha de base média foi de 5,61 (0,13) nos doentes tratados com sufentanilo e 5,48 (0,18) nos doentes tratados com placebo.

Em ambos os ensaios, o parâmetro primário de eficácia foi a diferença da soma ponderada pelo tempo da intensidade de dor (SPID) em relação à linha de base (medida numa escala numérica (NRS) de 11 pontos) ao longo de 12 horas (SPID12). Os doentes a utilizar Dzuveo apresentaram um resultado SPID12 médio superior aos doentes a utilizar placebo: 25,8 vs. 13,1, no caso dos doentes sujeitos a cirurgia abdominal ($p < 0,001$), e 5,93 vs. -6,7, no caso dos doentes de bunionectomia ($p = 0,005$), respetivamente.

Foi autorizada a utilização de analgesia de emergência em ambos os ensaios, com uma maior proporção de doentes no grupo do placebo a requerer medicação de emergência devido a analgesia inadequada (64,8 %, 100 %; abdominal, bunionectomia) do que no grupo do sufentanilo (27,1 %, 70,0 %; abdominal, bunionectomia). O início da ação da analgesia, medido pela diferença na intensidade da dor em relação aos resultados da linha de base, foi superior ($p < 0,05$) no grupo do sufentanilo em comparação com o grupo do placebo: em 15 minutos após a primeira dose no ensaio da cirurgia abdominal e em 30 minutos no ensaio da bunionectomia. A maioria (>90 %) dos profissionais de saúde considerou Dzuveo fácil de utilizar.

Nos dois ensaios clínicos controlados por placebo, o número médio de doses utilizadas nas primeiras 6 horas de administração foi de 2,8 comprimidos, com administração menos frequente nas 6 horas seguintes (média de 1,7 comprimidos). Ao longo de 24 horas, o número médio de doses de Dzuveo administradas foi de 7,0 (210 microgramas/dia). Os doentes com maior intensidade de dor uma hora após o início do tratamento com Dzuveo necessitaram de um redoseamento mais frequente em comparação com os doentes com pontuações de intensidade de dor mais baixas ao fim de uma hora.

Depressão respiratória

As doses analgésicas de sufentanilo resultaram em efeitos depressores da respiração, em alguns doentes dos ensaios clínicos. Porém, nenhum doente tratado com Dzuveo necessitou da utilização de medicamentos para a reversão dos efeitos dos opioides (por exemplo, naloxona).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do sufentanilo após a administração de Dzuveo pode ser descrita como um modelo de dois compartimentos com absorção de primeira ordem. Esta via de administração resulta numa maior biodisponibilidade absoluta do que a da administração oral (comprimido engolido), por se evitar o metabolismo intestinal e o de primeira passagem no fígado pela enzima 3A4. A biodisponibilidade absoluta média após uma administração sublingual única de sufentanilo relativamente a uma perfusão intravenosa de 15 microgramas de sufentanilo durante um minuto da mesma dose foi de 53 %.

Num estudo de um comprimido sublingual de sufentanilo de 15 microgramas (com a mesma

formulação do comprimido de 30 microgramas), foi observada uma biodisponibilidade substancialmente inferior de 9 % após a administração por via oral (engolido). O estudo de administração bucal demonstrou uma biodisponibilidade aumentada de 78 % quando os comprimidos foram colocados à frente dos dentes frontais inferiores.

As concentrações máximas de sufentanilo foram atingidas aproximadamente 60 minutos após uma dose única; este intervalo foi reduzido para aproximadamente 40 minutos após a administração repetida a cada hora. Quando Dzuveo foi administrado a cada hora, as concentrações plasmáticas no estado estacionário foram atingidas ao fim de 7 doses.

Distribuição

O volume de distribuição no compartimento central após a administração intravenosa de sufentanilo é de aproximadamente 14 litros e o volume de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 350 litros.

Biotransformação

A biotransformação ocorre principalmente no fígado e no intestino delgado. O sufentanilo é metabolizado nos seres humanos principalmente via a enzima 3A4 do citocromo P450 (ver secção 4.5). O sufentanilo é rapidamente metabolizado em vários metabolitos inativos, sendo a N-oxidação e a O-desalquilação as principais vias de eliminação.

Eliminação

Com Dzuveo, a clearance da primeira dose no doente típico de 78,5 kg de peso e 47 anos de idade é de 84,2 l/h. A clearance em estado estacionário é de 129,3 l/h. O peso e a idade do doente são covariáveis-chave na clearance.

Após a administração de uma dose única de Dzuveo, observou-se tempos de semivida médios em fase terminal de 13,4 horas (intervalo de 2,5 a 34,4 horas). Após a administração de doses múltiplas foi observado um tempo de semivida terminal médio mais prolongado de 15,7 horas (intervalo de 2,4 a 42,7 horas), por terem sido atingidas concentrações plasmáticas de sufentanilo mais elevadas após a administração repetida e devido à possibilidade de quantificar essas concentrações ao longo de um período de tempo mais alargado.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Com a administração de Dzuveo, a duração clínica da analgesia é, em grande parte, determinada pelo tempo que a concentração plasmática de sufentanilo demora a reduzir-se de $C_{máx}$ para 50 % de $C_{máx}$ após a interrupção da administração (semivida sensível ao contexto ou $CST_{1/2}$) em vez de determinados pela semivida terminal. Após a administração de uma dose única ou de múltiplas doses ao longo de 12 horas, a $CST_{1/2}$ mediana permaneceu em 2,3 horas: deste modo, a via de administração sublingual prolonga de forma substancial a duração da ação associada com administração intravenosa de sufentanilo ($CST_{1/2}$ de 0,1 horas). Foram observados valores semelhantes de $CST_{1/2}$ após a administração única ou repetida, demonstrando que existe uma duração de ação previsível e consistente após administração de doses múltiplas do comprimido sublingual.

Os doentes solicitaram a administração de Dzuveo para manter concentrações plasmáticas de sufentanilo em média de 40-50 pg/ml às 12 horas, sem efeito baseado na idade ou no índice de massa corporal (IMC) ou compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado.

Populações especiais

Compromisso renal

Uma análise farmacocinética populacional das concentrações plasmáticas de sufentanilo na sequência

da utilização de Dzuveo não identificou a função renal como covariável significativa para a clearance. No entanto, devido ao número limitado de doentes com compromisso renal grave estudados, Dzuveo deve ser utilizado com precaução nesses doentes (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Com base na análise farmacocinética populacional do Dzuveo, a função hepática não foi identificada como covariável significativa para a clearance. Devido ao número limitado de doentes com compromisso hepático moderado a grave, um efeito potencial da disfunção hepática como covariável da clearance poderá não ter sido detetado. Assim, Dzuveo deve ser utilizado com precaução nesses doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

Não existem dados farmacocinéticos relativos ao sufentanilo em doentes pediátricos.

Idosos

Não foram realizados estudos para populações especiais utilizando Dzuveo em idosos. Para o Dzuveo, a análise farmacocinética populacional demonstrou um efeito da idade, com uma diminuição de 18 % na clearance em idosos (acima dos 65 anos de idade).

Efeito do IMC na administração

A análise farmacocinética da população tomando o peso como covariável demonstrou que os doentes com IMC mais elevado solicitavam mais frequentemente a dosagem.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutiva

Foram conduzidos estudos sobre a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial em ratos macho e fêmea. Verificou-se um aumento da mortalidade em todos os grupos de tratamento.

Verificaram-se taxas de gravidez mais reduzidas na sequência do tratamento dos machos, o que sugere um potencial de efeito adverso sobre a fertilidade nos indivíduos do sexo masculino. Verificou-se um aumento da reabsorção fetal e uma redução do tamanho das ninhadas nas fêmeas que receberam doses elevadas, o que sugere o potencial de toxicidade fetal, provavelmente devido a toxicidade materna.

Mutagenicidade

O teste de Ames não revelou atividade mutagénica do sufentanilo.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o sufentanilo.

Tolerância local

Foram realizados dois estudos de tolerância local nas bolsas faciais de hamsters com comprimidos sublinguais de sufentanilo. Concluiu-se com estes estudos que os comprimidos sublinguais de sufentanilo não têm potencial, ou apresentam apenas um potencial mínimo, para irritação local.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol-E421
Hidrogenofosfato de cálcio
Hipromelose
Croscarmelose sódica
Índigo carmim -E132
Ácido esteárico
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e do oxigénio.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dzuevo é apresentado num aplicador unidose de polipropileno, embalado numa saqueta de película de poliéster/polietileno de baixa densidade (LPDE)/folha de alumínio/polietileno de baixa densidade (LDPE), com um absorvente de oxigénio.

Dzuevo encontra-se disponível em embalagens de 5 e 10 unidades. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para a utilização do Aplicador Unidose (AU)

Produto de Utilização Única / Não Reutilizar

Não utilizar se o selo da saqueta estiver danificado

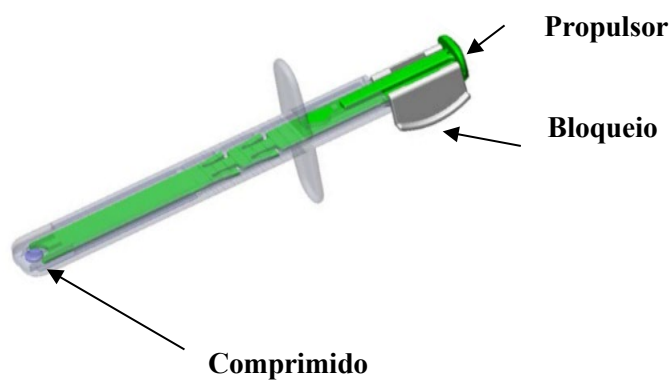
Não utilizar se o Aplicador Unidose (AU) estiver danificado

Instrua o doente a não mastigar nem engolir o comprimido.

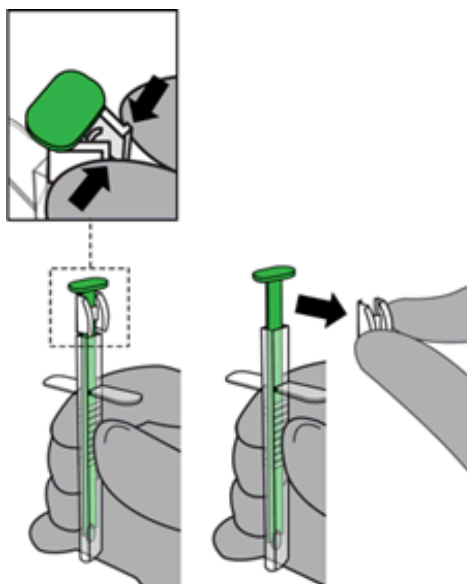
Instrua o doente a não comer nem beber e a minimizar o tempo de fala durante 10 minutos após a administração do comprimido.

1. Quando estiver pronto para administrar o medicamento, rasgue a saqueta aproveitando o entalhe na sua parte superior. A saqueta contém um AU plástico transparente com um comprimido único de cor azul alojado na ponta e um pacote do absorvente de oxigénio. O pacote do absorvente de oxigénio deve ser eliminado.

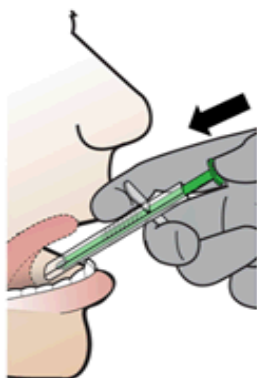
O conteúdo da saqueta é apresentado abaixo:



2. Remova o bloqueio branco do propulsor verde, apertando os lados e separando-o do propulsor. Elimine o bloqueio.

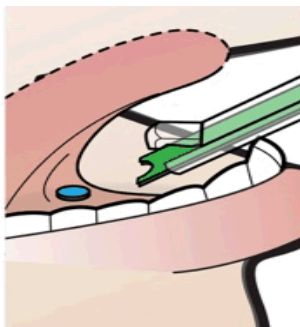


3. Peça ao doente para tocar com a língua no céu da boca, se possível.
4. Apoie ligeiramente o AU sobre os dentes ou lábios do doente.
5. Coloque a ponta do AU debaixo da língua e faça pontaria para o pavimento da boca do doente.
NOTA: Evite o contacto direto da ponta do AU com as mucosas.



6. Acione o propulsor verde para administrar o comprimido no espaço sublingual do doente e

confirme a posição do comprimido.



O aplicador unidose (AU) deve ser eliminado em conformidade com as políticas institucionais e os requisitos locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 Junho 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Dzuveo em cada Estado-Membro (EM), o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) tem de acordar sobre o conteúdo e o formato dos materiais educacionais, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e qualquer outro aspeto do programa, com a Autoridade Competente Nacional (ACN).

O titular da AIM deve assegurar que, em cada EM em que Dzuveo é comercializado, todos os prestadores de cuidados de saúde (i.e., médicos, farmacêuticos hospitalares e enfermeiros) que se prevê possam vir a prescrever/administrar o medicamento, recebem um Guia para os Profissionais de Saúde que descreva as informações essenciais relativamente à utilização segura e eficaz de Dzuveo, incluindo:

- O método de utilização do dispositivo;

- O intervalo mínimo de administração de um comprimido sublingual por hora, de modo a evitar/minimizar o importante risco identificado de depressão respiratória e o importante risco potencial de sobredosagem;
- A mensagem fundamental a transmitir durante o aconselhamento dos doentes acerca de uma possível depressão respiratória/sobredosagem;
- Instruções detalhadas sobre como gerir a sobredosagem/depressão respiratória.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE 5 OU 10 SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dzuevo 30 microgramas comprimidos sublinguais
sufentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 30 microgramas de sufentanilo (como citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 x 1 comprimido sublingual num aplicador unidose
5 x 1 comprimido sublingual num aplicador unidose.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização sublingual
Para utilização apenas com o aplicador unidose.
Não mastigue nem engula o comprimido.
Intervalo de dosagem mínimo de 1 hora.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e do oxigénio.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**SAQUETA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dzuevo 30 microgramas comprimido sublingual
sufentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido sublingual contém 30 microgramas de sufentanilo (como citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

1 aplicador unidose contendo 1 comprimido sublingual.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Utilização sublingual
Para utilização apenas com o aplicador unidose.
Administrar o medicamento imediatamente após a abertura da saqueta.
Não mastigue nem engula o comprimido.
Intervalo de dosagem mínimo de 1 hora.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e do oxigênio.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

APLICADOR UNIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Dzuevo 30 mcg comprimido sublingual
sufentanilo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dzuveo 30 microgramas comprimido sublingual sufentanilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dzuveo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Dzuveo
3. Como utilizar Dzuveo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dzuveo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dzuveo e para que é utilizado

A substância ativa de Dzuveo é o sufentanilo, que pertence a um grupo de analgésicos fortes denominados opioides.

O sufentanilo é utilizado no tratamento da dor súbita moderada a grave em adultos, em ambientes clinicamente monitorizados, tal como um hospital.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Dzuveo

Não utilize Dzuveo

- se tem alergia ao sufentanilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tiver um problema pulmonar ou de respiração grave.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Dzuveo. Informe o seu médico ou enfermeiro antes do tratamento se:

- sofre de qualquer doença que afete a sua respiração (tal como asma, sibilos ou falta de ar). Uma vez que Dzuveo pode afetar a respiração, o seu médico ou enfermeiro irão verificar a sua respiração durante o tratamento;
- tiver um ferimento na cabeça ou um tumor cerebral;
- tiver problemas com o seu coração e circulação, especialmente se tiver uma frequência cardíaca lenta, batimentos cardíacos irregulares, baixo volume de sangue ou tensão arterial baixa;
- tiver problemas moderados a graves no fígado ou problemas graves nos rins, uma vez que estes órgãos interferem no modo como o seu corpo metaboliza e elimina o medicamento; tiver movimentos intestinais anormalmente lentos;
- tiver uma doença da vesícula biliar ou do pâncreas;
- tem historial pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, medicamentos sujeitos a receita médica ou drogas ilegais («dependência»);
- é fumador;
- já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças do foro mental.

Este medicamento contém sufentanilo, um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos

opioides pode resultar na diminuição da eficácia do medicamento (o utilizador habitua-se ao medicamento). Pode também levar à dependência e ao abuso, o que pode resultar em sobredosagem potencialmente fatal. Se tiver receio de se poder tornar dependente de Dzuveo, é importante que consulte o seu médico.

Consulte o seu médico DURANTE a utilização de Dzuveo se:

- Tiver dor ou um aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia) que não responde a uma dosagem mais elevada do seu medicamento, conforme prescrito pelo seu médico.

O que precisa saber antes de tomar Dzuveo:

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono:

- Dzuveo pode causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, tais como apneia do sono (pausas na respiração enquanto dorme) e hipoxia (nível baixo de oxigénio no sangue) relacionada com o sono. Os sintomas podem incluir pausas na respiração enquanto dorme, acordar a meio da noite devido a falta de ar, dificuldades em manter o sono ou sonolência excessiva durante o dia. Se o próprio ou outra pessoa observar estes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico poderá considerar reduzir a sua dose.

Crianças e adolescentes

Dzuveo não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Dzuveo

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Principalmente, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Cetoconazol, que é utilizado para o tratamento de infeções fúngicas, pois este medicamento pode ter um efeito na forma como o seu organismo metaboliza o sufentanilo.
- Quaisquer medicamentos que o possam tornar sonolento (ter um efeito sedativo), tais como comprimidos para dormir, medicamentos para tratar ansiedade (por exemplo, benzodiazepinas), tranquilizantes ou outros medicamentos opioides, uma vez que estes podem aumentar o risco de problemas respiratórios graves ou coma e ter um resultado potencialmente fatal.
- Medicamentos para o tratamento da depressão conhecidos como Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAOs). Estes medicamentos não devem ser tomados nas 2 semanas anteriores ou ao mesmo tempo que a toma de Dzuveo.
- Medicamentos para o tratamento da depressão conhecidos como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotoninas (ISRSs) e Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSNs). Não é recomendado utilizar estes medicamentos ao mesmo tempo que Dzuveo.
- Medicamentos utilizados para tratar a epilepsia, a dor nos nervos ou ansiedade (gabapentina e pregabalina), uma vez que aumentam o risco de sobredosagem com opioides e depressão respiratória o que pode ser potencialmente fatal.
- Outros medicamentos que também sejam tomados por via sublingual (medicamentos que são colocados debaixo da língua, onde se dissolvem), ou medicamentos que atuam na boca (por exemplo, nistatina, um líquido ou pastilhas que se mantêm na boca para tratar infeções fúngicas), uma vez que o seu efeito sobre Dzuveo não foi estudado.
- Medicamentos opioides prescritos regularmente (por exemplo, morfina, codeína, fentanilo, hidromorfona, oxicodona).
- Medicamentos utilizados no tratamento da tensão arterial alta ou angina (dor no peito) conhecidos como bloqueadores do canal de cálcio ou betabloqueadores (por exemplo, diltiazem e nifedipina).

Dzuveo e álcool

Não beba álcool enquanto tomar Dzuveo. Fazê-lo pode aumentar o risco de sofrer problemas respiratórios graves.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Dzuveo não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes.

Dzuveo passa para o leite materno e pode causar efeitos indesejáveis na criança amamentada. A amamentação não é recomendada quando tomar Dzuveo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Dzuveo afeta a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, uma vez que pode causar sonolência, tonturas ou perturbações visuais. Não deverá conduzir ou utilizar máquinas caso sinta qualquer um destes sintomas durante o tratamento com sufentanilo ou após o tratamento com o mesmo. Deve apenas conduzir e utilizar máquinas se tiver decorrido tempo suficiente após a sua última dose de Dzuveo.

Dzuveo contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Dzuveo

Este medicamento deve ser-lhe administrado por um médico ou enfermeiro, utilizando o dispositivo de administração unidose. Não irá administrar este medicamento a si próprio.

Dzuveo é apenas utilizado num ambiente clinicamente monitorizado, tal como um hospital. É apenas prescrito por um médico com experiência na utilização de analgésicos fortes, como o sufentanilo, e que conhece os efeitos que este pode ter sobre si, em particular sobre a sua respiração (ver «Advertências e Precauções» acima).

A dose máxima recomendada é de um comprimido sublingual de 30 microgramas por hora. O comprimido sublingual ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde, utilizando um aplicador unidose. O aplicador irá ajudar o seu prestador de cuidados de saúde a colocar um comprimido debaixo da sua língua. Os comprimidos dissolvem-se debaixo da língua e não devem ser mastigados ou engolidos, pois o comprimido não é eficaz no alívio da dor a menos que o deixe dissolver-se debaixo da língua. Não deve comer nem beber e deve evitar falar durante 10 minutos após cada dose.

Após receber uma dose, não lhe será administrada outra dose durante, pelo menos, uma hora. A dose máxima diária é de 720 microgramas (24 comprimidos por dia).

O tratamento com Dzuveo não deve ultrapassar as 48 horas.

Após o seu tratamento, o pessoal médico eliminará o aplicador em conformidade.

Se utilizar mais Dzuveo do que deveria

Os sintomas de sobredosagem incluem problemas respiratórios graves, tais como respiração lenta e superficial, perda de consciência, tensão arterial extremamente baixa, colapso e rigidez muscular. Caso estes sintomas se comecem a desenvolver, informe imediatamente um médico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Os efeitos indesejáveis mais graves são problemas de respiração graves, como respiração lenta e superficial, os quais podem inclusivamente fazer parar a respiração.

Se apresentar algum dos efeitos indesejáveis acima mencionados, contacte imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

Náuseas ou enjoos, vômitos ou má disposição e sensação geral de calor.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Incapacidade de ou dificuldade em dormir, sensação de ansiedade ou confusão, tonturas.
- Dor de cabeça, sonolência.
- Aumento da frequência cardíaca, tensão arterial alta, tensão arterial baixa.
- Níveis baixos de oxigénio no sangue, sensação de dor na parte inferior da garganta, respiração lenta superficial.
- Boca seca, flatulência (gases), obstipação (prisão de ventre), indigestão ou refluxo.
- Reações alérgicas, comichão na pele.
- Contrações e espasmos musculares.
- Incapacidade de urinar.
- Este medicamento também pode causar alterações nos níveis de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, cálcio, albumina, potássio e sódio no sangue, as quais apenas podem ser identificadas numa análise ao sangue. Se fizer análises ao sangue, certifique-se de que o seu médico sabe que está a tomar este medicamento.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 doentes):

- Inflamação nos pulmões, vermelhidão e inflamação nos olhos, inflamação na garganta.
- Nódulos de gordura debaixo da pele.
- Incapacidade de gerir o nível de açúcar no sangue (diabetes), colesterol elevado.
- Sensação de agitação, falta de interesse ou emoção, falta de energia, desorientação, sensação de euforia, alucinações ou ver coisas que não existem, nervosismo.
- Dificuldades de coordenação dos movimentos musculares, contrações musculares, tremores ou estremeamento excessivo, reflexos exagerados, sensação de ardor, sensação de desmaio, sensação anormal na pele (formigueiro, sensação de pele de galinha), dormência generalizada, cansaço, esquecimentos, enxaqueca, cefaleias (dores de cabeça) de tensão.
- Perturbações da visão, dor ocular.
- Diminuição da frequência cardíaca, batimentos cardíacos irregulares, angina ou outro desconforto no peito.
- Tensão arterial alta ou tensão arterial baixa ao levantar-se, rubores na pele.
- Respiração lenta ou dificuldades respiratórias (incluindo ao dormir), sangramento do nariz, soluços.
- Dor no peito e dificuldades respiratórias causadas por um coágulo de sangue no pulmão, fluido nos pulmões, sibilos.
- Diarreia, arrotos ou vômitos, inflamação do revestimento do estômago ou gastrite, inchaço, refluxo gástrico, esforço para vomitar, dor de estômago ou sensação de desconforto no estômago.
- Desenvolvimento de bolhas, transpiração excessiva, erupção na pele, pele seca, dormência da boca ou da face.
- Dor nas costas, peito ou outras partes do corpo, dor nas extremidades.
- Dificuldade em urinar, urina de odor intenso, dor ao urinar, compromisso renal.
- Inchaço, sensações desconfortáveis no peito, arrepios e fraqueza (falta de energia).

Este medicamento também pode causar alterações nos níveis de plaquetas (que ajudam o sangue a coagular), magnésio, proteínas, açúcar, gordura, fosfatos e plasma no sangue, o que apenas pode ser identificado numa análise ao sangue. Se fizer análises ao sangue, certifique-se de que o seu médico sabe que está a tomar este medicamento.

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Reações alérgicas graves (choque anafilático), convulsões (ataques), coma, tamanho reduzido das pupilas, vermelhidão da pele.
- Síndrome de abstinência, o que pode incluir sintomas como agitação, ansiedade, dores

musculares, insónia, sudação e bocejos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dzuveo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O seu médico ou enfermeiro certificar-se-ão de que:

- Este medicamento não é utilizado após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- é conservado na embalagem de origem para proteger da luz e oxigénio.
- Este medicamento não é utilizado caso existam quaisquer sinais de deterioração.

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou esgotos domésticos. O seu prestador de cuidados de saúde eliminará qualquer resíduo em conformidade com as políticas hospitalares. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Dzuveo

- A substância ativa é o sufentanilo. Cada comprimido sublingual contém 30 microgramas de sufentanilo (como citrato).
- Os outros ingredientes são manitol (E421), fosfato bicálcico, hipromelose, croscarmelose sódica, Índigo carmim (E132), ácido esteárico e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Dzuveo e conteúdo da embalagem

Dzuveo é um comprimido sublingual de cor azul, faces achatadas e arestas arredondadas. Mede 3 mm de diâmetro e encontra-se fechado dentro de um aplicador unidose (rotulado [sublingual tablet]). O aplicador, com o comprimido no seu interior, encontra-se fechado dentro de uma saqueta.

Cada saqueta contém um aplicador e um comprimido de sufentanilo de 30 microgramas. Cada embalagem contém 5 ou 10 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e fabricante

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
França

Este folheto foi revisto pela última vez em

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para a utilização do Aplicador Unidose (AU)

Produto de Utilização Única / Não Reutilizar

Não utilizar se o selo da saqueta estiver danificado.

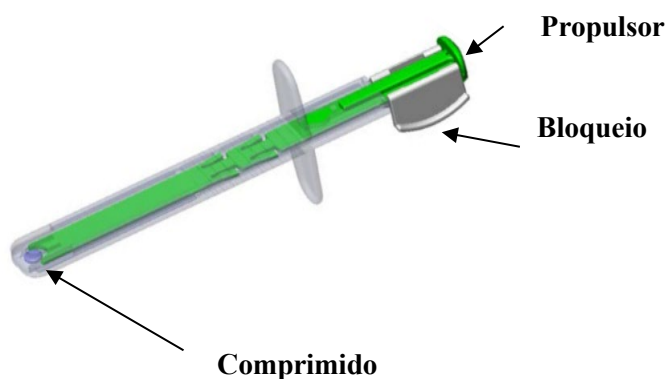
Não utilizar se o Aplicador Unidose (AU) estiver danificado

Instrua o doente a não mastigar nem engolir o comprimido.

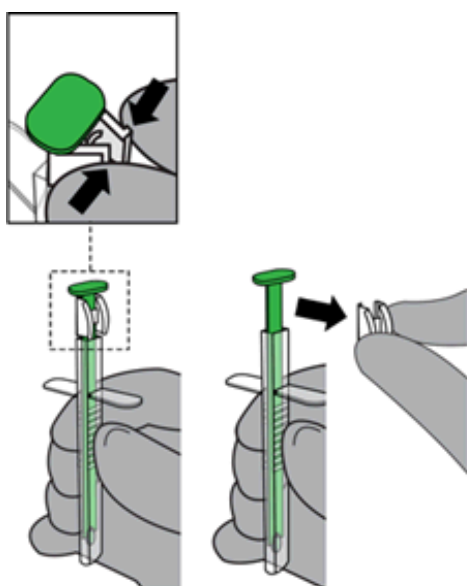
Instrua o doente a não comer nem beber e a minimizar o tempo de fala durante 10 minutos após a administração do comprimido.

1. Quando estiver pronto para administrar o medicamento, rasgue a saqueta aproveitando o entalhe na sua parte superior. A saqueta contém um AU plástico transparente com um comprimido único de cor azul alojado na ponta e um pacote do absorvente de oxigénio. O pacote do absorvente de oxigénio deve ser eliminado.

O conteúdo da saqueta é apresentado abaixo:



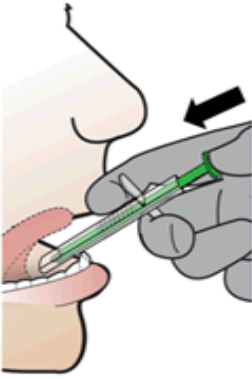
2. Remova o bloqueio branco do propulsor verde, apertando os lados e separando-o do propulsor. Elimine o bloqueio.



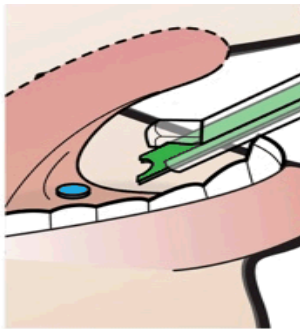
3. Peça ao doente para tocar com a língua no céu da boca, se possível.
4. Apoie ligeiramente o AU sobre os dentes ou lábios do doente.
5. Coloque a ponta do AU debaixo da língua e faça pontaria para o pavimento da boca do

doente.

NOTA: Evite o contacto direto da ponta do AU com as mucosas.



6. Acione o propulsor verde para administrar o comprimido no espaço sublingual do doente e confirme a posição do comprimido.



O aplicador unidose (AU) deve ser eliminado em conformidade com as políticas institucionais e os requisitos locais.

Anexo IV
**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o sufentanilo, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

A hiperalgesia induzida por opioides (OIH) é um fenómeno bem estabelecido e nenhum opioide em particular demonstrou consistentemente ser desprovido de efeitos de OIH. O PRAC é da opinião que a informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm sufentanilo deve ser atualizada para incluir advertências adequadas sobre as características deste fenómeno e como proceder quando houver suspeita da sua ocorrência. Assim propõe-se a atualização da secção 4.4. do RCM e da secção 2 do Folheto Informativo.

Existem variadas evidências e números de publicações que mostram um aumento do risco de sobredosagem com opioides, depressão respiratória e morte devido ao uso concomitante de opioides e gabapentinoides, considerado um efeito de classe. Uma advertência correspondente é introduzida na Informação do Medicamento.

As evidências da literatura sugerem, com base em estudos observacionais e de intervenção, que os opioides são um fator de risco para apneia central do sono (ACS). Há também evidências de que os opioides aumentam o risco de forma dose-dependente e que o efeito é reversível com a interrupção do opioide ou redução da dose. Um número crescente de publicações sobre o tema tem sido encontrado no domínio público, sugerindo um efeito de classe dos opioides. Existe uma teoria plausível de que o efeito dos opioides no SNC influencia o ciclo respiratório. A Informação do Medicamento é atualizada em conformidade.

Por último, é proposta a harmonização da secção 4.4. do RCM e da secção 2 do Folheto Informativo relativamente ao potencial de abuso e tolerância com outros medicamentos contendo sufentanilo.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao sufentanilo, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) sufentanilo se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.