

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dzuveo 30 micrograme comprimat sublingual

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 30 micrograme (sub formă de citrat).
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual.

Comprimat de culoare albastră, cu fețe plane, margini rotunjite și diametrul de 3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dzuveo este indicat pentru abordarea terapeutică a durerii post-operatorii acute, de intensitate moderată până la severă, la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Dzuveo trebuie administrat de către personalul medical numai într-un mediu monitorizat medical. Un mediu monitorizat medical trebuie să fie dotat cu echipamente și personal instruit pentru a detecta și aborda terapeutic hipoventilația și să aibă disponibile rezerve de oxigen și antagoniști opioizi, precum naloxonă. Dzuveo trebuie prescris și administrat numai de către personalul medical cu experiență în gestionarea tratamentului cu opiacee, în special în ceea ce privește reacțiile adverse la opiacee, precum deprimarea respiratorie (vezi pct. 4.4).

Doze

Dzuveo este disponibil într-un aplicator unidoză de unică folosință, pentru administrarea de către personalul medical în funcție de necesitățile fiecărui pacient, însă nu mai frecvent de o dată pe oră, într-o doză maximă de 720 micrograme pe zi. Pacienții care au prezentat durere cu intensitate crescută la o oră de la începerea tratamentului cu sufentanil au necesitat readministrarea mai frecventă, comparativ cu pacienții cu niveluri mai scăzute de intensitate a durerii după o oră.

Dzuveo nu trebuie utilizat pe o perioadă mai mare de 48 de ore.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, pacienții vârstnici trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa reacțiile adverse la sufentanil (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică sau renală

Sufentanilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică de intensitate moderată până la severă și insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sufentanilului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru utilizare sublinguală.

Dzuveo trebuie administrat de către personalul medical cu ajutorul aplicatorului unidoză de unică folosință (vezi pct. 6.6). Aplicatorul se utilizează ca dispozitiv de administrare pentru ca personalul medical să introducă comprimatul sub limbă, în funcție de necesități, la cererea pacientului, cu un interval minim de 1 oră între administrarea dozelor.

Comprimatul sublingual eliberat trebuie lăsat să se dizolve sub limbă și nu trebuie mestecat sau înghițit. Dacă este înghițit, biodisponibilitatea orală a Dzuveo este doar de 9 %, ceea ce va avea drept rezultat o doză subterapeutică. Timp de 10 minute după administrarea fiecărei doze de sufentanil 30 mcg sub formă de comprimat sublingual, pacienții nu trebuie să mănânce sau să bea și trebuie să vorbească cât mai puțin. În cazul în care gura este foarte uscată, pacienții pot să ia cuburi de gheață. Este posibil ca unii excipienți insolubili ai comprimatului să rămână în gură după ce acesta se dizolvă complet; acest lucru este normal și nu indică lipsa absorbției sufentanilului din comprimat.

A se vedea pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind manipularea Dzuveo comprimat sublingual și a aplicatorului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Deprimare respiratorie semnificativă sau compromitere a funcției pulmonare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deprimare respiratorie

Sufentanilul poate cauza deprimare respiratorie, gradul/severitatea acesteia fiind dependente de doză. Efectele respiratorii ale sufentanilului trebuie evaluate prin monitorizare clinică, de exemplu frecvența respiratorie, nivelul de sedare și saturația în oxigen. Pacienții cu risc crescut sunt cei cu insuficiență respiratorie sau cu rezervă respiratorie redusă. Deprimarea respiratorie cauzată de sufentanil poate fi anulată de antagoniștii opioizi. Poate fi necesară administrarea repetată de antagoniști, deoarece durata deprimării respiratorii poate fi mai lungă decât cea a efectului antagoniștilor (vezi pct. 4.9).

Riscul asociat cu utilizarea concomitentă cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite

Utilizarea concomitentă a sufentanilului cu medicamente sedative, precum benzodiazepine sau medicamente înrudite, poate cauza sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pentru pacienții pentru care nu sunt posibile opțiunile alternative de tratament sau pentru situațiile în care sufentanilul este utilizat în urgențe.

Presiune intracraniană

Sufentanilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care ar putea fi deosebit de sensibili la efectele cerebrale ale retenției de CO₂, precum cei cu semne de presiune intracraniană crescută sau cu afectare a stării de conștiență. Sufentanilul poate masca evoluția clinică la pacienții cu traumatisme craniene. Sufentanilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tumori cerebrale.

Efecte cardiovasculare

Sufentanilul poate cauza bradicardie. Prin urmare, acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu bradiaritmie preexistentă sau cu antecedente de acest tip.

Sufentanilul poate cauza hipotensiune arterială, în special la pacienții hipovolemici. Trebuie luate măsurile adecvate pentru a se menține stabilitatea valorilor tensiunii arteriale.

Insuficiență hepatică sau renală

Sufentanilul este metabolizat în principal în ficat și este excretat prin urină și materii fecale. Durata activității poate fi prelungită la pacienții cu insuficiență hepatică severă și insuficiență renală severă. Sunt disponibile doar date limitate privind utilizarea sufentanilului la acești pacienți. Pacienții cu insuficiență hepatică de intensitate moderată până la severă sau cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru detectarea simptomelor de supradozaj cu sufentanil (vezi pct. 4.9).

Toleranța și tulburarea asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

După administrarea repetată de opioide, se pot dezvolta toleranță, dependență fizică și psihologică și tulburare asociată consumului de opioide (TCO).

Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare deliberată de Dzuveo poate duce la supradoză și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Pacienții vor necesita monitorizare pentru semnele de comportament de căutare a drogurilor (de exemplu solicitări prea timpurii de reprovizionare). Aceasta include analiza medicamentelor administrate concomitent de tip opioide și medicamentelor psiho-active (cum sunt benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO trebuie luată în considerare adresarea către un specialist în dependențe.

Efecte gastrointestinale

Sufentanilul, fiind un agonist al receptorului μ -opioide, poate încetini motilitatea gastro-intestinală. Prin urmare, sufentanilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc de ileus.

Sufentanilul, fiind un agonist al receptorului μ -opioide, poate cauza un spasm al sfincterului Oddi. Prin urmare, sufentanilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă boli de tract biliar, inclusiv pancreatită acută.

Hiperalgezia indusă de opioide

Ca și în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de sufentanil, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Pot fi indicate o reducere a dozei de sufentanil, încetarea tratamentului cu sufentanil sau revizuirea tratamentului.

Tulburări respiratorii asociate somnului

Opioidele pot provoca tulburări respiratorii asociate somnului, incluzând apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie asociată somnului. Utilizarea opioidelor determină creșterea ASC într-o manieră dependentă de doză. La pacienții care prezintă ASC trebuie luată în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiune cu enzima 3A4 a citocromului P450

Sufentanilul este metabolizat în principal de enzima 3A4 a citocromului uman P450. Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, poate crește semnificativ expunerea sistemică la sufentanilul

administrat sublingual [creștere a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) de 19 %, creștere a expunerii totale la substanța activă (ASC) de 77 %] și poate prelungi timpul până la atingerea concentrației maxime cu 41 %. Nu poate fi exclusă existența unor efecte similare în cazul altor inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, ritonavir). Orice modificare a eficacității/tolerabilității asociată cu creșterea expunerii va fi compensată în practică prin creșterea frecvenței de administrare (vezi pct. 4.2).

Interacțiunea cu blocantele canalelor de calciu și/sau betablocante

Incidența și gradul de severitate al bradicardiei și hipotensiunii arteriale asociate cu administrarea de sufentanil pot fi crescute la pacienții aflați sub tratament cu blocante ale canalelor de calciu și/sau betablocante.

În cazul pacienților aflați sub tratament concomitent cu aceste medicamente, este necesară precauție și monitorizare atentă.

Substanțe cu efect deprimant asupra sistemului nervos central (SNC)

Utilizarea concomitentă a deprimantelor SNC, incluzând barbiturice, benzodiazepine, neuroleptice sau alte opiacee, gaze halogenate sau alte substanțe cu efect deprimant neselectiv asupra SNC (de exemplu alcoolul) poate accentua deprimarea respiratorie.

Utilizarea concomitentă a opioidelor și a gabapentinoidelor (gabapentină și pregabalină) crește riscul de supradoză de opioide, de deprimare respiratorie și de deces.

Atunci când se ia în considerare utilizarea sufentanilului la un pacient aflat sub tratament cu un deprimant al SNC, trebuie evaluate durata utilizării deprimantului SNC și răspunsul pacientului, inclusiv gradul de toleranță care a dus la deprimarea SNC. Dacă se ia decizia de a începe tratamentul cu sufentanil, pacientul trebuie să fie monitorizat cu atenție și trebuie luată în considerare scăderea dozei deprimantului SNC administrat concomitent.

Medicamente serotonergice

Administrarea sufentanilului concomitent cu un medicament serotonergic, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) sau inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creșterea riscului de apariție a sindromului serotoninic, o afecțiune cu risc letal. Nu trebuie luați inhibitori ai monoaminoxidazei în intervalul de 2 săptămâni anterior administrării Dzuveo sau concomitent cu administrarea acestuia.

Altele

Interacțiunea cu alte medicamente cu administrare sublinguală sau medicamente destinate să se dilueze/să instituie un efect la nivelul cavității orale nu a fost evaluată, iar administrarea simultană trebuie evitată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente sau există date limitate privind utilizarea sufentanilului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Sufentanilul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece traversează placentă, iar centrul respirator fetal este sensibil la opiacee. Dacă sufentanilul este administrat la mamă în această perioadă, trebuie să fie disponibil la îndemână un antidot pentru copil. Administrarea pe termen lung a tratamentului cu sufentanil poate cauza simptome de sevraj la nou-născut. Sufentanilul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Sufentanilul este excretat în laptele uman într-o cantitate în care efectele asupra copilului nou-născut/sugarului sunt probabile. Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/de a se abține de la terapia cu sufentanil, ținându-se cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele sufentanilului asupra fertilității. Studiile efectuate la șobolani au relevat reducerea fertilității și creșterea mortalității embrionare (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sufentanilul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje în cazul în care manifestă somnolență, amețală sau tulburări de vedere în timpul tratamentului cu sufentanil sau după aceea. Pacienții trebuie să conducă vehicule și să folosească utilaje numai dacă a trecut suficient timp de la ultima doză de sufentanil administrată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai gravă reacție adversă asociată cu administrarea de sufentanil este deprimarea respiratorie, care a survenit cu o frecvență de 0,6 % în studiile clinice cu sufentanil.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate în studiile clinice și în timpul experienței ulterioare punerii pe piață pentru medicamentele care conțin sufentanil au fost greață, vărsături și febră cu valori mari ($\geq 1/10$ pacienți) (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse identificate fie în cadrul studiilor clinice, fie în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață a altor medicamente care conțin sufentanil. Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	Care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Bronșită Conjunctivită infecțioasă Faringită	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Lipom	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfactice		Anemie Leucocitoză	Trombocitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipocalcemie Hipoalbuminemie Hipopotasemie Hiponatremie	Hipomagneziemie Hipoproteinemie Hiperpotasemie Diabet zaharat Hiperglicemie Hiperlipidemie Hipofosfatemie Hipovolemie	
Tulburări psihice		Insomnie Anxietate Stare de confuzie	Agitație Apatie Tulburare de conversie Dezorientare Stare euforică Halucinații Modificări ale statusului mental Nervozitate	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeli Somnolență Sedare	Tremor Ataxie Distonie Hiperreflexie Tremor Senzație de arsură Presincopă Parestezie Hipoestezie Letargie Tulburări de memorie Migrenă Cefalee tensiogenă	Convulsii Comă
Tulburări oculare			Durere oculară Tulburări de vedere	Mioză
Tulburări cardiace		Tahicardie Tahicardie sinusală	Bradicardie Angină pectorală Fibrilație atrială Extrasistole ventriculare	
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială ortostatică Hiperemie facială Hipotensiune arterială diastolică Hipotensiune arterială ortostatică	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Hipoxie Durere faringolaringiană Deprimare respiratorie	Bradipnee Epistaxis Sughit Apnee Atelectazie Hipoventilație Embolie pulmonară Edem pulmonar Detresă respiratorie Insuficiență respiratorie Respirație șuierătoare	Stop respirator
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături	Constipație Dispepsie Flatulență Xerostomie	Diaree Erucție Senzație puternică de greață Disconfort abdominal Distensie abdominală Dureri în etajul abdominal superior Disconfort epigastric Gastrită Boală de reflux gastroesofagian Hipoestezie orală	
Tulburări hepatobiliare			Hiperbilirubinemie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit	Hiperhidroză Hiperestezie facială Prurit generalizat Vezicule Erupție cutanată Xeroză cutanată	Eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare Fasciculații musculare	Dureri dorsale Dureri musculo-scheletice Dureri toracice musculo-scheletice Dureri la nivelul extremităților	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară	Ezitare la urinare Oligurie Blocaj renal Dureri la nivelul tractului urinar	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie		Senzație de căldură Oboseală Astenie Frisoane Edem local Durere toracică de etiologie non-cardiacă Disconfort toracic	Sindrom de sevraj medicamentos

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform MedDRA	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		Scădere a saturației în oxigen Creștere a temperaturii corporale	Creștere a valorilor tensiunii arteriale Scădere a frecvenței respiratorii Creștere a valorilor glicemiei Creștere a valorilor bilirubinei sanguine Scădere a debitului urinar Creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei Creștere a valorilor ureei sanguine Valori anormale ale unde T pe electrocardiogramă Modificări pe electrocardiogramă Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice Valori anormale ale analizelor funcției hepatice	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Anemie postoperatorie	Greață indusă de procedură Ileus postoperator Vărsături induse de procedură Complicații ale stomei gastro-intestinale Dureri induse de procedură procedurii	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului** național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul cu sufentanil se manifestă printr-o exacerbare a efectelor farmacologice ale acestuia. În funcție de sensibilitatea individuală, tabloul clinic este determinat de gradul de deprimare respiratorie. Acesta poate varia de la hipoventilație până la stop respirator. Alte simptome care pot apărea sunt pierdere a conștienței, comă, șoc cardiovascular și rigiditate musculară.

Abordare terapeutică

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să se concentreze asupra tratării simptomelor de agonism la nivelul receptorului μ -opioid, incluzând administrarea de oxigen. Atenția principală trebuie acordată obstrucției căilor respiratorii și necesității ventilației asistate sau controlate.

În cazul deprimării respiratorii, trebuie administrat un antagonist opioid (de exemplu naloxonă). Aceasta nu exclude adoptarea unor contramăsuri mai directe. Trebuie avut în vedere faptul că antagonistul opioid are o durată de activitate mai scurtă decât sufentanilul. În acest caz, antagonistul opioid trebuie administrat repetat sau în perfuzie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice, anestezice opioide, codul ATC: N01AH03.

Mecanism de acțiune

Sufentanilul este un opiaceu de sinteză puternic, cu legare înalt selectivă de receptorii μ -opioizi. Sufentanilul acționează ca un agonist complet asupra receptorilor μ -opioizi. Sufentanilul nu induce eliberarea de histamină. Toate efectele sufentanilului pot fi blocate imediat și complet prin administrarea unui antagonist specific, precum naloxona.

Efecte farmacodinamice primare

Analgezie

Se consideră că analgezia indusă de sufentanil este mediată prin activarea receptorilor μ -opioizi în principal la nivelul SNC, modificând procesele care influențează atât percepția, cât și răspunsul la durere. La om, potența este de 7 până la 10 ori mai mare decât cea a fentanilului și de 500 până la 1000 de ori mai mare decât cea a morfinei (în urma administrării orale). Lipofilitatea crescută a sufentanilului permite ca acesta să fie administrat sublingual și să se obțină o instalare rapidă a efectului analgezic.

Efecte farmacodinamice secundare

Deprimare respiratorie

Sufentanilul poate cauza deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4), precum și supresia reflexului de tuse.

Alte efecte asupra SNC

Se cunoaște că dozele mari de sufentanil administrat intravenos cauzează rigiditate musculară, probabil ca rezultat al unui efect asupra substanței negre și nucleului striat. Activitatea hipnotică poate fi demonstrată prin modificările EEG apărute.

Efecte gastro-intestinale

Concentrațiile plasmatice cu efect analgezic ale sufentanilului pot cauza greață și vărsături prin iritația zonei de declanșare chemoreceptoare.

Efectele gastro-intestinale ale sufentanilului includ scăderea motilității de propulsie, reducerea secreției și creșterea tonusului muscular (până la apariția spasmelor) al sfincterelor tractului gastrointestinal (vezi pct. 4.4).

Efecte cardiovasculare

Administrarea intravenoasă de doze mici de sufentanil în asociere cu activitatea vagală (colinergică) probabilă cauzează bradicardie ușoară și reducerea ușoară a rezistenței vasculare sistemice, fără o scădere semnificativă a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Stabilitatea cardiovasculară este, de asemenea, rezultatul efectelor minime asupra presarcinii cardiace, debitului cardiac și consumului miocardic de oxigen. Nu au fost observate efecte directe ale sufentanilului asupra funcției miocardice.

Eficacitate și siguranță clinică

Analgezie

Eficacitatea Dzuveo au fost evaluată în cadrul a două studii în regim dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus 221 de pacienți cu durere postoperatorie acută de intensitate moderată până la severă (intensitatea durerii ≥ 4 pe o scală de la 0 la 10) după o operație abdominală (studiați pe o perioadă de până la 48 de ore) sau ortopedică (bunionectomie) (studiați pe o perioadă de până la 12 ore). Dintre cei 221 de pacienți, s-a administrat tratamentul activ unui număr de 147 de pacienți și placebo unui număr de 74 de pacienți. Pacienții au fost preponderent de sex feminin (63 %), vârsta medie a fost de 41 de ani (intervalul între 18 și 74 de ani), IMC între 15,8 și 53,5 kg/m², rasa a fost preponderent caucaziană (69 %) și negroidă sau africano-americană (21 %). Intensitatea medie (eroarea standard a mediei) de referință în aceste studii a fost de 6,48 (0,21) pentru studiul privind bunionectomia cu durata de 12 ore la pacienții tratați cu sufentanil și de 5,98 (0,30) pentru pacienții la care s-a administrat placebo. În studiul privind operația abdominală, intensitatea medie de referință a durerii a fost de 5,61 (0,13) la pacienții tratați cu sufentanil și de 5,48 (0,18) pentru pacienții la care s-a administrat placebo.

În ambele studii, criteriul principal de evaluare a eficacității a fost suma ponderată în funcție de timp a diferenței de intensitate a durerii (SPID) față de valoarea de referință (măsurată pe o scală de evaluare numerică NRS de 11 puncte), în decurs de 12 ore (SPID12). Pacienții tratați cu Dzuveo au prezentat un scor mediu SPID12 superior, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (25,8 comparativ cu 13,1), în grupul pacienților cu operație abdominală ($p < 0,001$) și respectiv (5,93 comparativ cu -6,7) în grupul pacienților cu bunionectomie ($p = 0,005$).

Analgezia de urgență a fost permisă în ambele studii, cu un procentaj mai mare de pacienți în grupul cu administrare de placebo care au necesitat medicație de urgență din cauza analgeziei neadecvate (64,8 %, 100 %; operație abdominală, bunionectomie), comparativ cu grupul de tratament cu sufentanil (27,1 %, 70,0 %; operație abdominală, bunionectomie). Debutul analgeziei, măsurată ca diferența de intensitate a durerii față de momentul inițial, a fost mai rapid ($p < 0,05$) pentru sufentanil decât pentru placebo, cu 15 minute de la prima doză în studiul privind operația abdominală și cu 30 de minute în studiul privind bunionectomia. Cea mai mare parte (>90 %) a personalului medical a considerat că Dzuveo este ușor de utilizat.

În cele două studii clinice controlate cu placebo, numărul mediu al dozelor utilizate în primele 6 ore de administrare a fost de 2,8 comprimate, cu o administrare mai puțin frecventă în următoarele 6 ore (media de 1,7 comprimate). În decurs de 24 de ore, numărul mediu de doze de Dzuveo administrate a fost de 7,0 (210 micrograme pe zi). Pacienții care au prezentat durere cu intensitate crescută la o oră de la începerea tratamentului cu Dzuveo au necesitat readministrarea mai frecventă, comparativ cu pacienții cu niveluri mai scăzute de intensitate a durerii după o oră.

Deprimare respiratorie

Dozele analgezice de sufentanil au cauzat efecte de deprimare respiratorie la unii pacienți în cadrul studiilor clinice, însă niciun pacient tratat cu Dzuveo nu a necesitat utilizarea unui antagonist opioid (de exemplu naloxonă).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica sufentanilului după administrarea sublinguală de Dzuveo poate fi descrisă printr-un model bicompartimental cu absorbție de prim ordin. Această cale de administrare duce la o

biodisponibilitate absolută mai mare, comparativ cu administrarea orală (prin înghițire), prin evitarea metabolizării intestinale și hepatice de prim pasaj de către enzima 3A4. Biodisponibilitatea absolută medie după administrarea sublinguală a unui singur comprimat de sufentanil, comparativ cu aceeași doză de sufentanil administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de un minut, a fost de 53 %.

Într-un studiu privind sufentanil 15 micrograme sub formă de comprimat sublingual (cu aceeași formulare ca un comprimat de 30 micrograme), după administrarea orală (prin înghițire) s-a observat o biodisponibilitate semnificativ mai scăzută, de 9 %. Administrarea bucală a demonstrat o biodisponibilitate crescută, de 78 %, atunci când comprimatele au fost plasate în fața dinților frontali inferiori.

Concentrațiile plasmatice maxime de sufentanil sunt atinse la aproximativ 60 de minute după o doză unică; acest interval de timp se scurtează la aproximativ 40 de minute după administrarea repetată din oră în oră. În cazul administrării Dzuveo la interval de o oră, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost atinse după 7 doze.

Distribuție

Volumul central de distribuție după administrarea intravenoasă a sufentanilului este de aproximativ 14 litri, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 350 litri.

Metabolizare

Metabolizarea are loc în principal în ficat și în intestinul subțire. La om, sufentanilul este metabolizat în principal prin intermediul enzimei 3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.5). Sufentanilul este metabolizat rapid într-un număr de metaboliți inactivi, N- și O-dezalchilarea oxidativă fiind principalele căi de eliminare.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic total după administrarea primei doze de Dzuveo la un pacient tipic cu greutatea de 78,5 kg și vârsta de 47 de ani este de aproximativ 84,2 l/oră. Clearance-ul la starea de echilibru este de 129,3 l/oră. Greutatea și vârsta pacientului sunt covariabilele principale ale clearance-ului.

După o singură administrare a Dzuveo, s-a observat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 13,4 ore (în intervalul de 2,5 – 34,4 ore). După administrări repetate, s-a constatat un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung, de până la 15,7 ore (în intervalul de 2,4 – 42,7 ore), determinat de concentrațiile plasmatice mai mari de sufentanil atinse după administrarea repetată, precum și pe baza posibilității de a cuantifica aceste concentrații plasmatice pe o perioadă mai lungă de timp.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

La administrarea Dzuveo, durata clinică a analgeziei este determinată într-o mai mare măsură de timpul necesar concentrației plasmatice de sufentanil pentru a scădea de la C_{max} la 50 % din C_{max} după întreruperea administrării (timp de înjumătățire sensibil la context sau $CST_{1/2}$) decât de timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare. După administrarea fie a unei singure doze, fie a dozelor repetate din oră în oră, pe o perioadă de 12 ore, mediana $CST_{1/2}$ a rămas de 2,3 ore: calea de administrare sublinguală extinde astfel semnificativ durata de acțiune asociată cu administrarea intravenoasă a sufentanilului ($CST_{1/2}$ de 0,1 ore). Valori $CST_{1/2}$ similare s-au observat după administrarea fie a unei singure doze, fie a dozelor repetate, demonstrând că există o durată de acțiune predictibilă și consecventă după administrarea repetată a comprimatului sublingual.

Pacienții au necesitat administrarea Dzuveo pentru menținerea concentrațiilor plasmatice de sufentanil cu media de 40-50 pg/ml la 12 ore, fără vreă influență în funcție de sex sau de indicele masei corporale (IMC) sau de insuficiența renală sau hepatică de intensitate ușoară până la moderată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

O analiză farmacocinetică populațională a concentrațiilor plasmatice ale sufentanilului în urma administrării Dzuveo nu a identificat funcția renală drept o covariabilă semnificativă pentru clearance. Totuși, din cauza numărului limitat de pacienți cu insuficiență renală severă studiați, Dzuveo trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale pentru Dzuveo, funcția hepatică nu a fost identificată drept o covariabilă semnificativă pentru clearance. Din cauza numărului limitat de pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă, este posibil să nu fi fost detectat un potențial efect al disfuncției hepatice drept covariabilă pentru clearance. De aceea, Dzuveo trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu există date farmacocinetice privind utilizarea sufentanilului la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii la grupe speciale de pacienți privind utilizarea Dzuveo la vârstnici. Pentru Dzuveo, analiza farmacocinetică populațională a demonstrat un efect al vârstei, cu o scădere de 18 % a clearance-ului la vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani).

Efectele IMC asupra administrării

Analiza farmacocinetică populațională având greutatea drept covariabilă a demonstrat că pacienții cu un IMC mai mare au avut nevoie de administrări mai frecvente.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

S-au efectuat studii privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolani masculi și femele. În toate grupele de tratament s-a observat mortalitatea crescută.

După tratamentul masculilor s-a observat scăderea ratei de concepție, ceea ce sugerează un potențial de efecte adverse asupra fertilității la masculi. La femelele tratate cu doze mari s-a observat creșterea resorbției fetale și scăderea numărului de pui născuți, ceea ce sugerează potențial de fetotoxicitate, determinat probabil de toxicitatea maternă.

Mutagenitate

Testul Ames nu a relevat nicio activitate mutagenă a sufentanilului.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu sufentanil.

Toleranță locală

Au fost efectuate două studii de toleranță locală prin administrarea de sufentanil sub formă de comprimate sublinguale în plicatura obrazului la hamster. Concluzia desprinsă din aceste studii a fost că sufentanilul sub formă de comprimate sublinguale nu are niciun potențial sau are un potențial minim

de iritație locală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol – E421
Hidrogenofosfat de calciu
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Indigotină – E132
Acid stearic
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și oxigen.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Dzueo este ambalat într-un aplicator unidoză din polipropilenă, care este ambalat într-un plic din folie de poliester/PEJD/fole de aluminiu/PEJD cu absorbant de oxigen.

Dzueo este disponibil în mărimi de ambalaj de 5 și de 10. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru utilizarea aplicatorului unidoză

Produs de unică folosință / A nu se reutiliza

A nu se utiliza dacă sigiliul pungii este rupt

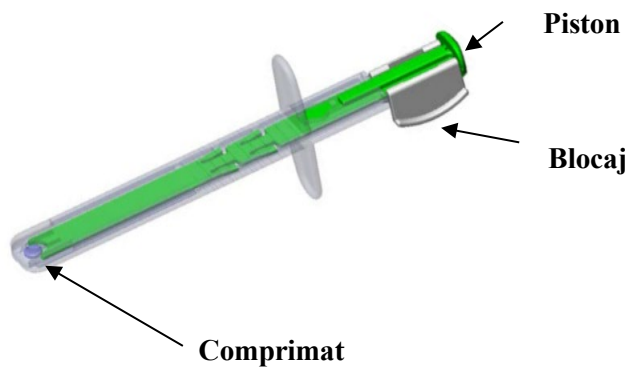
A nu se utiliza dacă aplicatorul unidoză este deteriorat

Instruiți pacientul să nu mestece și să nu înghită comprimatul.

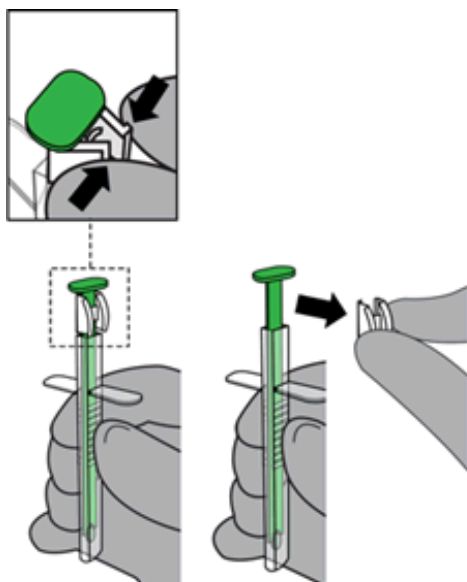
Instruiți pacientul să nu mănânce, să nu bea și să vorbească cât mai puțin timp de 10 minute de la administrarea comprimatului.

1. Când sunteți gata pentru administrarea medicamentului, rupeți punga prevăzută cu perforații de rupere în partea de sus. Punga conține un aplicator unidoză din plastic transparent, cu un singur comprimat de culoare albastră poziționat în vârf și un pachet cu absorbant de oxigen. Pachetul cu absorbant de oxigen trebuie aruncat.

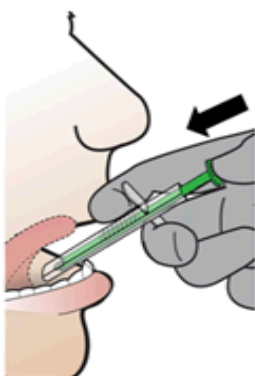
Conținutul pungii este prezentat mai jos:



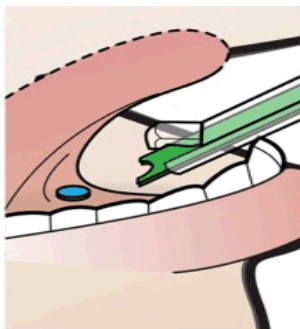
2. Îndepărtați blocajul alb de pe pistonul verde apăsând pe cele două aripioare până le uniți și desprinzându-l de piston. Aruncați blocajul.



3. Spuneți-i pacientului să atingă palatul cu limba, dacă este posibil.
 4. Atingeți ușor aplicatorul unidoză de dinții sau buzele pacientului.
 5. Așezați vârful aplicatorului unidoză sub limbă și îndreptați-l către planșeul bucal.
- OBSERVAȚIE:** Evitați contactul direct al mucoasei cu vârful aplicatorului unidoză.



6. Apăsați pistonul verde pentru a administra comprimatul în spațiul sublingual al pacientului și confirmați așezarea comprimatului.



Aplicatorul unidoză trebuie eliminat în conformitate cu reglementările instituționale și cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 iunie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Dzuveo în fiecare stat membru (SM), deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă (ANC) asupra conținutului și formatului materialelor educaționale, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare SM în care Dzuveo este lansat, toți profesioniștii din domeniul sănătății (medici, farmaciști de spital și asistente medicale) despre care se anticipează că vor prescrie/administra medicamentul primesc un „Ghid profesional pentru îngrijiri medicale” care evidențiază informații importante privind utilizarea sigură și eficace a Dzuveo, inclusiv:

- metoda de utilizare a dispozitivului;
- intervalul minim între administrarea dozelor, adică un comprimat sublingual pe oră, în scopul

prevenirii/reducerii la minimum a riscului important identificat de deprimare respiratorie și a riscului potențial important de supradozaj;

- mesajul principal care trebuie transmis în timpul consilierii pacienților cu privire la deprimare respiratorie/supradozaj;
- instrucțiuni detaliate despre abordarea terapeutică a supradozajului/deprimării respiratorii

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ CU 5 SAU 10 PUNGI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dzuevo 30 micrograme comprimate sublinguale
sufentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 30 micrograme (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 x 1 comprimat sublingual într-un aplicator unidoză.
5 x 1 comprimat sublingual într-un aplicator unidoză.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală
A se utiliza numai cu aplicatorul unidoză.
Nu mestecați și nu înghițiți comprimatul.
Interval minim între doze: 1 oră.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și oxigen.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PUNGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dzueo 30 micrograme comprimat sublingual
sufentanil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 30 micrograme (sub formă de citrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 aplicator unidoză care conține 1 comprimat sublingual.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală
A se utiliza numai cu aplicatorul unidoză.
Administrați medicamentul imediat după deschiderea pungii.
Nu mestecați și nu înghițiți comprimatul.
Interval minim între doze: 1 oră.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și oxigen.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

APLICATOR UNIDOZĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dzuevo 30 mcg comprimat sublingual
sufentanil

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Dzuveo 30 micrograme comprimat sublingual sufentanil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dzuveo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dzuveo
3. Cum să utilizați Dzuveo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dzuveo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dzuveo și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Dzuveo este sufentanil, care aparține unei clase de analgezice puternice, numite opiacee.

Sufentanilul este utilizat la adulți pentru tratamentul durerii acute, de intensitate moderată până la severă, într-un mediu monitorizat medical, precum un spital.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dzuveo

Nu utilizați Dzuveo

- dacă sunteți alergic la sufentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți o problemă gravă la plămâni sau o problemă de respirație

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dzuveo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de tratament dacă:

- aveți orice afecțiune care vă afectează respirația (de exemplu, astm bronșic, respirație șuierătoare sau respirație dificilă). Întrucât Dzuveo vă poate afecta respirația, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor verifica respirația în cursul tratamentului;
- aveți o rană la cap sau o tumoră cerebrală;
- aveți probleme cu inima și circulația, în special bătăi lente ale inimii, bătăi neregulate ale inimii, volum scăzut de sânge sau tensiune arterială mică;
- aveți probleme moderate până la severe ale ficatului sau probleme severe ale rinichilor, întrucât aceste organe influențează modul în care organismul dumneavoastră descompune și elimină medicamentul;
- aveți mișcări anormale de lente ale intestinului;
- aveți o boală de vezică biliară sau pancreas;
- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ți) abuzat vreodată sau a(ți) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependență”);

- sunteți fumător;
- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Acest medicament conține sufentanil, care este un medicament opioid.

Utilizarea repetată a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (vă obișnuieți cu el). De asemenea, poate duce la dependență și abuz, cauzând supradoză cu potențial letal. Dacă aveți motive de îngrijorare cu privire la faptul că puteți deveni dependent de Dzuveo, este important să vă adresați medicului dumneavoastră.

Consultați-vă cu medicul dumneavoastră ÎN TIMP CE utilizați Dzuveo dacă:

- simțiți durere sau sensibilitate crescută la durere (hiperalgezie), care nu răspunde la o doză mai mare din medicamentul dumneavoastră, conform prescrierii medicului.

Ce trebuie să știți înainte să luați Dzuveo:

Tulburări respiratorii asociate somnului

- Dzuveo poate provoca tulburări respiratorii asociate somnului, cum este apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie asociată somnului (nivel scăzut de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, treziri noaptea din cauza lipsei de aer, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau o altă persoană observați aceste simptome, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

Copii și adolescenți

Dzuveo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Dzuveo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- Ketoconazol, care este utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice; acest medicament ar putea afecta modul în care organismul dumneavoastră descompune sufentanilul.
- Orice medicamente care v-ar putea cauza o stare de somnolență (au un efect sedativ), cum sunt somniferele, medicamentele pentru tratamentul anxietății (precum benzodiazepine), tranchilizantele sau alte medicamente opiacee, întrucât acestea pot crește riscul de probleme severe de respirație, comă sau vă pot pune în pericol viața.
- Medicamente pentru tratamentul depresiei, cunoscute sub denumirea de inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO). Aceste medicamente nu trebuie luate în intervalul de 2 săptămâni anterior administrării Dzuveo sau în același timp cu administrarea acestuia.
- Medicamente pentru tratamentul depresiei, cunoscute sub denumirea de inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN). Nu se recomandă utilizarea acestor medicamente în același timp cu Dzuveo.
- Medicamente pentru tratamentul epilepsiei, al durerilor nervoase sau al anxietății (gabapentină și pregabalină) deoarece pot crește riscul de supradoză de opioide, de detresă respiratorie și poate pune viața în pericol.
- Alte medicamente care se administrează tot sublingual (medicamente care se țin sub limbă până când se dizolvă) sau medicamente care acționează în gură (de exemplu nistatină, sub formă de soluție sau pastile care se țin în gură pentru tratarea infecțiilor fungice), întrucât efectul acestora asupra Dzuveo nu a fost studiat.
- Medicamente opiacee prescrise cu regularitate (de exemplu morfină, codeină, fentanil, hidromorfonă, oxycodonă).
- Medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau anginei pectorale (durere în piept) cunoscute sub denumirea de blocante ale canalelor de calciu sau betablocante, de exemplu diltiazem și nifedipină.

Dzuveo împreună cu alcool

Nu consumați alcool în timp ce utilizați Dzuveo. Acesta poate crește riscul de apariție a unor probleme

grave cu respirația.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dzuveo nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Dzuveo trece în laptele matern și poate cauza reacții adverse la copilul alăptat. Nu se recomandă alăptarea în timp ce luați Dzuveo.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dzuveo vă afectează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, întrucât poate cauza somnolență, amețelă sau tulburări de vedere. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă aveți oricare din aceste simptome în timp ce sunteți tratat cu sufentanil sau după aceea. Trebuie să conduceți vehicule și să folosiți utilaje numai dacă a trecut suficient timp de la ultima doză de Dzuveo.

Dzuveo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Dzuveo

Acest medicament trebuie să vă fie administrat de un medic sau o asistentă medicală, cu ajutorul dispozitivului de administrare unidoză. Nu trebuie să vă administrați singur acest medicament.

Dzuveo se utilizează numai într-un mediu monitorizat medical, precum un spital. Acesta este prescris de un medic cu experiență în utilizarea analgezicelor puternice, precum sufentanilul și care cunoaște ce efecte ar putea avea asupra dumneavoastră, în special asupra respirației (vezi pct. „Atenționări și precauții” de mai sus).

Doza maximă recomandată este de un comprimat sublingual de 30 micrograme pe oră. Comprimatul sublingual vă va fi administrat de personalul medical, cu ajutorul aplicatorului unidoză de unică folosință. Aplicatorul ajută personalul medical să vă administreze un comprimat sub limbă. Comprimatele se dizolvă sub limbă și nu trebuie mestecate sau înghițite, deoarece comprimatul nu este eficient pentru ameliorarea durerii decât dacă este lăsat să se dizolve sub limbă. Timp de 10 minute după administrarea fiecărei doze, nu trebuie să mâncați sau să beți și trebuie să vorbiți cât mai puțin.

După ce vi se administrează o doză, nu veți primi o altă doză timp de cel puțin o oră. Doza zilnică maximă este de 720 micrograme (24 comprimate pe zi).

Dzuveo nu trebuie utilizat pe o perioadă mai mare de 48 de ore.

După tratament, personalul medical va arunca aplicatorul în mod corespunzător.

Dacă utilizați mai mult Dzuveo decât trebuie

Simptomele de supradozaj includ probleme grave de respirație, precum respirație lentă și superficială, pierdere a conștienței, tensiune arterială extrem de mică, colaps și rigiditate musculară. Dacă acestea încep să apară, adresați-vă imediat unui medic sau asistentei medicale.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate

persoanele.

Reacții adverse grave

Cele mai grave reacții adverse sunt problemele de respirație severe, precum respirație lentă și superficială, care pot duce chiar la oprirea respirației.

În cazul în care aveți oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus, adresați-vă imediat medicului sau asistentei medicale.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

Greață sau senzație de rău, vărsături sau stare de rău și senzație generală de căldură.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Imposibilitatea de a adormi sau dificultăți de somn, senzație de neliniște sau confuzie, amețeală.
- Dureri de cap, somnolență, senzație de somnolență.
- Creștere a frecvenței bătăilor inimii, creștere a tensiunii arteriale, scădere a tensiunii arteriale.
- Concentrație scăzută a oxigenului în sânge, senzație de durere în partea inferioară a faringelui, respirație lentă și superficială.
- Gură uscată, flatulență (vânturi), constipație, indigestie sau reflux.
- Reacții alergice, mâncărime pe piele.
- Fasciculații musculare și spasme musculare.
- Incapacitate de a urina.
- De asemenea, acest medicament poate cauza modificări ale numărului de celule roșii, celule albe, ale concentrațiilor de calciu, albumină, potasiu și sodiu în sânge, care pot fi identificate numai printr-o analiză de sânge. Dacă vi se efectuează o analiză de sânge, asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe că luați acest medicament.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Inflamație a plămânilor, înroșire și inflamație a ochilor, inflamație a faringelui.
- Acumulări de grăsime sub piele.
- Incapacitatea de a controla glicemia (diabet zaharat), creștere a valorilor colesterolului.
- Senzație de agitație, lipsă de interes sau emoție, lipsă de energie, dezorientare, senzație de euforie, halucinații sau vederea unor lucruri care nu există în realitate, nervozitate.
- Probleme de coordonare a mișcărilor mușchilor, contracții musculare, tremor sau tremurat excesiv, reflexe exagerate, senzație de arsură, senzație de leșin, senzație anormală pe piele (furnicături, încrețire a pielii), amorțeală generalizată, stare de oboseală, pierdere a memoriei, migrenă, durere de cap determinată de tensiunea de la nivelul mușchilor capului și gâtului (durere de cap tensiogenă).
- Tulburări de vedere, dureri oculare.
- Scădere a frecvenței bătăilor inimii, bătăi neregulate ale inimii sau alt disconfort la nivelul pieptului.
- Creștere a tensiunii arteriale sau scădere a tensiunii arteriale la ridicarea în picioare, înroșire a pielii.
- Respirație lentă sau dificilă (inclusiv în timpul somnului), sângerări nazale, sughit.
- Durere în piept și respirație dificilă cauzate de prezența unui cheag de sânge în plămâni, lichid în plămâni, respirație șuierătoare.
- Diaree, eructație sau regurgitare, inflamație a mucoasei gastrice sau gastrită, balonare, reflux acid, senzație puternică de greață, dureri de stomac și disconfort stomacal.
- Apariție de vezicule, transpirație excesivă, erupție pe piele, piele uscată, amorțeală la nivelul gurii sau feței.
- Dureri de spate, piept sau alte părți ale corpului, dureri ale extremităților.
- Urinare dificilă, urină cu miros puternic, urinare dureroasă, blocaj renal.
- Umflare, senzații de disconfort la nivelul pieptului, frisoane și slăbiciune (lipsa energiei).

De asemenea, acest medicament poate cauza modificări ale numărului de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui), ale concentrațiilor de magneziu, proteine, glucoză, grăsimi, fosfați și plasmă în sânge, care pot fi identificate numai printr-o analiză de sânge. Dacă vi se efectuează o analiză de sânge,

asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe că luați acest medicament.

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Reacții alergice severe (șoc anafilactic), convulsii (crize), comă, micșorare a dimensiunii pupilelor, înroșire a pielii.
- Sindrom de sevraj, care poate include simptome precum agitație, anxietate, dureri musculare, insomnie, transpirație și căscat.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dzuveo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală se vor asigura că:

- acest medicament nu este utilizat după data expirării înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- este păstrat în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și oxigen.
- acest medicament nu este utilizat dacă există semne de deteriorare.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Personalul medical arunca deșeurile conform politicilor spitalului. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dzuveo

- Substanța activă este sufentanil. Fiecare comprimat sublingual conține sufentanil 30 micrograme (sub formă de citrat).
- Celelalte componente sunt manitol (E421), fosfat dicalcic, hipromeloză, croscarmeloză sodică, indigotină (E132), acid stearic și stearat de magneziu.

Cum arată Dzuveo și conținutul ambalajului

Dzuveo este un comprimat de culoare albastră, cu fețe plane și margini rotunjite. Acesta are diametrul de 3 mm și este disponibil împreună cu un aplicator unidoză (etichetat [sublingual tablet]). Aplicatorul, cu comprimatul înăuntru, este furnizat într-o pungă.

Fiecare pungă conține un aplicator și un comprimat de 30 micrograme de sufentanil. Fiecare ambalaj conține 5 sau 10 pungi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Franța

Acest prospect a fost revizuit în.



Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru utilizarea aplicatorului unidoză

Produs de unică folosință / A nu se reutiliza.

A nu se utiliza dacă sigiliul pungii este rupt.

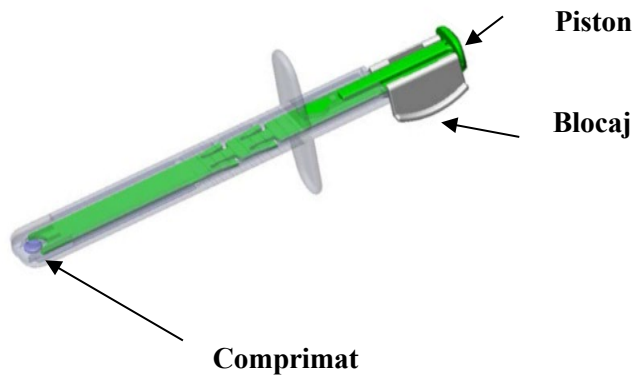
A nu se utiliza dacă aplicatorul unidoză este deteriorat.

Instruiți pacientul să nu mestece și să nu înghită comprimatul.

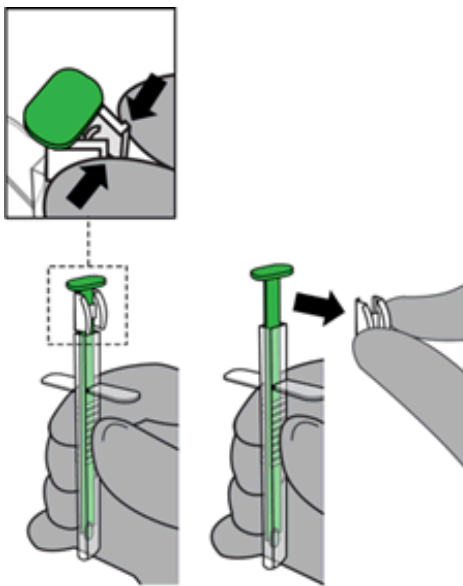
Instruiți pacientul să nu mănânce, să nu bea și să vorbească cât mai puțin timp de 10 minute de la administrarea comprimatului.

1. Când sunteți gata pentru administrarea medicamentului, rupeți punga prevăzută cu perforații de rupere în partea de sus. Punga conține un aplicator unidoză din plastic transparent, cu un singur comprimat de culoare albastră poziționat în vârf și un pachet cu absorbant de oxigen. Pachetul cu absorbant de oxigen trebuie aruncat.

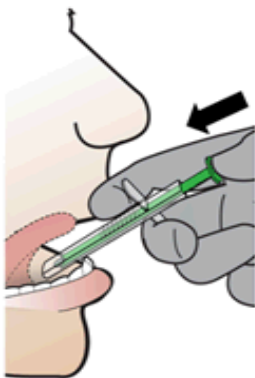
Conținutul pungii este prezentat mai jos:



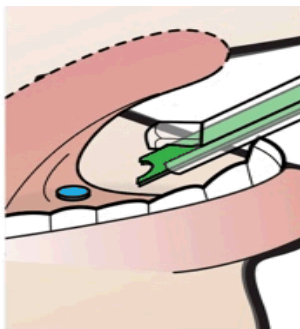
2. Îndepărtați blocajul alb de pe pistonul verde apăsând pe cele două aripioare până le uniți și desprinzându-l de piston. Aruncați blocajul.



3. Spuneți-i pacientului să atingă palatul cu limba, dacă este posibil.
4. Atingeți ușor aplicatorul unidoză de dinții sau buzele pacientului.
5. Așezați vârful aplicatorului unidoză sub limbă și îndreptați-l către planșeul bucal.
OBSERVAȚIE: Evitați contactul direct al mucoasei cu vârful aplicatorului unidoză.



6. Apăsăți pistonul verde pentru a administra comprimatul în spațiul sublingual al pacientului și confirmați așezarea comprimatului.



Aplicatorul unidoză trebuie eliminat în conformitate cu reglementările instituționale și cerințele locale.

Anexa IV
**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de
punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru sufentanil concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Hiperalgezia indusă de opioide (OIH) este un fenomen bine cunoscut și nu există nicio substanță opioidă care să nu prezinte în mod constant lipsa efectelor OIH. PRAC este de părere că etichetarea tuturor produselor care conțin sufentanil trebuie actualizată pentru a include avertizări corespunzătoare legate de caracteristicile acestui fenomen și despre modul în care trebuie acționat în cazul în care se suspectează apariția acestuia. Drept urmare, se propune actualizarea pct. 4.4. din RCP și a pct. 2 din prospect.

Există numeroase dovezi și publicații care arată un risc crescut de supradoză cu opioide, detresă respiratorie și deces cauzate de utilizarea concomitentă a opioidelor și a gabapentinoidelor, considerat a fi un efect de clasă. În informațiile despre medicament este introdusă o avertizare corespunzătoare.

Pe baza studiilor observaționale și intervenționale, dovezile din literatura de specialitate sugerează că opioidele reprezintă un factor de risc pentru apneea centrală în somn (CSA - *central sleep apnoea*). De asemenea, există dovezi și privind faptul că opioidele cresc riscul într-un mod care depinde de doză și că efectul este reversibil cu întreruperea consumului sau reducerea dozei de opioide. În domeniul public s-a găsit un număr din ce în ce mai mare de publicații pe acest subiect care sugerează un efect de clasă al opioidelor. Există o teorie plauzibilă privind faptul că efectul opioidelor asupra sistemului nervos central influențează ciclul respirator. Informațiile despre produs sunt actualizate în mod corespunzător.

În final, se propune armonizarea pct. 4.4. din RCP și a pct. 2 din prospect cu privire la potențialul de abuz și toleranța cu alte produse care conțin sufentanil.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru sufentanil, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin sufentanil este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile despre medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.