

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Dzuveo 30 mikrogramov sublingválna tableta

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá sublingválna tableta obsahuje 30 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta.

Modrá, plochá tableta s okrúhlym okrajom a priemerom 3 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Dzuveo je indikovaný na liečbu akútnej stredne silnej až silnej bolesti u dospelých pacientov.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Dzuveo má podávať len zdravotnícky pracovník v zdravotníckom zariadení s dostupným monitorovaním. V zdravotníckom zariadení s dostupným monitorovaním musí byť k dispozícii vybavenie a personál zaškolený na detekciu a liečbu hypoventilácie, ako aj suplementácia kyslíkom a antagonisty opioidov, ako je naloxón. Liek Dzuveo majú predpisovať a podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s liečbou opioidmi, konkrétne s nežiaducimi reakciami na opioidy, ako je respiračná depresia (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

Liek Dzuveo je k dispozícii v jednodávkovom aplikátore na jedno použitie a má ho podávať zdravotnícky pracovník podľa potrieb pacienta, nie však častejšie ako raz za hodinu, pričom maximálna dávka je 720 mikrogramov/deň. Pacienti s vyššou intenzitou bolesti jednu hodinu po začatí liečby sufentanilom potrebovali častejšie opätovné dávkovanie v porovnaní s pacientmi s nižšími skóre intenzity bolesti jednu hodinu po začatí liečby.

Liek Dzuveo sa nemá používať dlhšie ako 48 hodín.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávok. Starších pacientov je však potrebné pozorne sledovať na nežiaduce reakcie sufentanilu (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene alebo obličiek*

Sufentanil sa má podávať obozretne u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť sufentanilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Len na sublingválne použitie.

Liek Dzuveo má podávať zdravotnícky pracovník z jednodávkového aplikátora na jedno použitie

(pozri časť 6.6). Aplikátor sa používa ako pomôcka na umiestnenie tablety, pomocou ktorej zdravotnícky pracovník podá tabletu pod jazyk podľa potreby a požiadaviek pacienta, pričom medzi dávkami má uplynúť minimálne 1 hodina.

Podaná sublingválna tableta sa má rozpustiť pod jazykom a nemá sa žuť ani prehĺtať. Ak sa tableta prehltnie, perorálna biologická dostupnosť lieku Dzuveo je len 9 %, čo vedie k subterapeutickej dávke. Po podaní každej sublingválnej tablety s dávkou 30 mikrogramov sufentanilu nemajú pacienti 10 minút jesť ani piť a rozprávanie je potrebné minimalizovať. V prípade nadmerného sucha v ústach možno pacientom podať kocky ľadu. Po úplnom rozpustení tablety môžu v ústach ostať určité nerozpustené pomocné látky. To je normálne a nenaznačuje to nedostatočnú absorpciu sufentanilu z tablety.

Pokyny na zaobchádzanie so sublingválnou tabletou lieku Dzuveo a s aplikátorom, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Výrazná respiračná depresia alebo porucha funkcie pľúc.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Respiračná depresia

Sufentanil môže spôsobiť respiračnú depresiu, pričom stupeň/závažnosť závisí od dávky. Účinky sufentanilu na dýchanie je potrebné posúdiť na základe klinického sledovania, napr. dychovej frekvencie, úrovne sedácie a saturácie kyslíkom. Pacienti s vyšším rizikom sú pacienti s poruchou dýchania alebo so zníženou dychovou rezervou. Respiračnú depresiu spôsobenú sufentanilom možno zvrátiť antagonistami opioidov. Možno bude potrebné opakované podanie antagonistu, keďže respiračná depresia môže trvať dlhšie ako účinok antagonistu (pozri časť 4.9).

#### Riziko vyplývajúce zo súbežného použitia sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné použitie sufentanilu a sedatív, ako sú benzodiazepíny, alebo podobných liekov môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, ku kóme a k smrti. Vzhľadom na uvedené riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby, alebo v prípade, že sufentanil sa používa v naliehavej situácii.

#### Intrakraniálny tlak

Sufentanil sa má používať obozretne u pacientov, ktorí môžu byť mimoriadne citliví na cerebrálne účinky zadržiavania CO<sub>2</sub>, ako sú pacienti s preukázaným zvýšeným intrakraniálnym tlakom alebo s poruchou vedomia. Sufentanil môže prekryvať klinický priebeh u pacientov s poranením hlavy. Sufentanil sa má používať obozretne u pacientov s nádorom v mozgu.

#### Kardiovaskulárne účinky

Sufentanil môže spôsobiť bradykardiu. Preto sa má používať obozretne u pacientov s predchádzajúcou alebo existujúcou bradyarytmiou.

Sufentanil môže spôsobiť hypotenziu, najmä u pacientov s hypovolémiou. Na udržanie stabilného arteriálneho tlaku je potrebné prijať príslušné opatrenia.

#### Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Sufentanil sa metabolizuje najmä v pečeni a vylučuje sa v moči a stolici. Trvanie účinku môže byť dlhšie u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a obličiek. O používaní sufentanilu u takýchto pacientov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Pacientov so stredne závažnou až závažnou

poruchou funkcie pečene alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné pozorne sledovať na symptómy predávkovania sufentanilom (pozri časť 4.9).

#### Porucha tolerovania a užívania opioidov (návykovosť a závislosť)

Pri opakovanom podaní opioidov môže vzniknúť porucha tolerancie, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (opioid use disorder, OUD).

Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie lieku Dzuveo môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s poruchami užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu) v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. závažnou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

U pacientov sa bude vyžadovať sledovanie prejavov vyhľadávania návykovej látky (napr. príliš skorá žiadosť o doplnenie). To zahŕňa kontrolu súbežne používaných opioidov a psychoaktívnych látok (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa má zvážiť konzultácia so špecialistom na závislosti.

#### Gastrointestinálne účinky

Sufentanil ako agonista  $\mu$ -opioidných receptorov môže spomaliť gastrointestinálnu motilitu. Preto sa má Dzuveo používať s opatrnosťou v prípade pacientov s rizikom výskytu ilea.

Sufentanil ako agonista  $\mu$ -opioidných receptorov môže spôsobiť spazmus Oddiho zvierača. Preto sa má Dzuveo používať s opatrnosťou v prípade pacientov s ochorením žlčových ciest vrátane akútnej pankreatitídy.

#### Hyperalgézia vyvolaná opioidmi

Tak ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti ako odpovede na zvýšenú dávku sufentanilu, je potrebné myslieť na možnosť hyperalgézie vyvolanej opioidmi. Môže sa indikovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby sufentanilom alebo kontrola liečby.

#### Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania počas spánku vrátane centrálného spánkového apnoe (central sleep apnoe, CSA) a spánkovej hypoxémie. Užívanie opioidov zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti od dávky. U pacientov, u ktorých sa vyskytne CSA sa má zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Interakcia s enzýmom cytochrómu P450-3A4

Sufentanil sa metabolizuje najmä ľudským enzýmom cytochrómu P450-3A4. Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, môže výrazne zvýšiť systémovú expozíciu sublingválnemu sufentanilu (maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa zvýšia o 19 %, celková expozícia liečivu (AUC) sa zvýši o 77 % a čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie sa predĺži o 41 %). Podobné účinky iných silných inhibítorov CYP3A4 (napr. itraconazol, ritonavir) nemožno vylúčiť. Akákoľvek zmena v účinnosti/tolerovateľnosti súvisiaca so zvýšenou expozíciou by sa v praxi mala vykompenzovať predĺžením času medzi dávkami (pozri časť 4.2).

#### Interakcia s blokátormi vápnikových kanálov a/alebo s betablokátormi

Výskyt a stupeň bradykardie a hypotenzie pri použití sufentanilu môžu byť vyššie u pacientov dlhodobo liečených blokátormi vápnikových kanálov a/alebo betablokátormi.

U pacientov súbežne liečených týmito liekmi je potrebná obozretnosť, pričom majú byť pozorne sledovaní.

#### Liečivá tlmiace centrálny nervový systém (CNS)

Súbežné použitie liečiv tlmiacich CNS vrátane barbiturátov, benzodiazepínov, neuroleptík alebo iných opioidov, halogénovaných plynov alebo iných neselektívnych látok tlmiacich CNS (napr. alkohol) môže zvýšiť respiračnú depresiu.

#### Gabapentinoidy

Súbežné používanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentín a pregabalín) zvyšuje riziko výskytu predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a úmrtia.

Ak sa zvažuje použitie sufentanilu u pacienta užívajúceho liečivo tlmiace CNS, je potrebné posúdiť trvanie používania liečiva tlmiaceho CNS a odpoveď pacienta vrátane stupňa tolerancie, ktorá sa vyvinula na útlm CNS. Ak sa rozhodne o začatí podávania sufentanilu, pacient má byť pozorne sledovaný, pričom je potrebné zvážiť nižšiu dávku súbežného liečiva tlmiaceho CNS.

#### Serotonergné látky

Súbežné podávanie sufentanilu so serotonergnými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania norepinefrínu a serotonínu (SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (MAOI), môžu zvýšiť riziko serotonínového syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav. Inhibítory monoaminoxidázy sa nesmú užívať 2 týždne pred podaním lieku Dzuveo alebo súčasne s ním.

#### Iné lieky

Interakcia s inými sublingválne podávanými liekmi alebo s liekmi, ktoré sa riedia/účinkujú v ústnej dutine, sa nehodnotila, a preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje alebo len obmedzené údaje o použití sufentanilu u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Sufentanil sa nemá používať v gravidite, pretože prechádza cez placentu a respiračné centrum plodu je citlivé na opiáty. Ak sa sufentanil podáva v tomto období matke, má byť ľahko dostupné antidotum pre dieťa. Sufentanil môže po dlhodobej liečbe spôsobiť u novorodenca abstinenčné príznaky. Sufentanil sa neodporúča počas gravidity alebo ženám v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

#### Dojčenie

Sufentanil sa vylučuje do ľudského mlieka v takom množstve, že existuje pravdepodobnosť účinkov na dojčených novorodencov/dojčatá. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu sufentanilom, sa má vykonať po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinkoch sufentanilu na fertilitu. V štúdiách na potkanoch sa zistila znížená fertilita a zvýšená mortalita embryí (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sufentanil má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe sufentanilom vyskytne ospalosť, závraty alebo porucha zraku, nemajú viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Pacienti by mali viesť vozidlo a obsluhovať stroje len v prípade, že po poslednom podaní sufentanilu uplynul dostatočne dlhý čas.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou sufentanilu je respiračná depresia, ktorá sa v klinických skúšaníach so sufentanilom vyskytovala v početnosti 0,6 %.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pozorované v klinických skúšaníach a v rámci skúseností s liekmi obsahujúcimi sufentanil po uvedení na trh boli nauzea, vracanie a pyrexia ( $\geq 1/10$  pacientov) (pozri časť 4.4).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli buď v klinických štúdiách, alebo v rámci skúseností s inými liekmi obsahujúcimi sufentanil po uvedení na trh sú zhrnuté v tabuľke nižšie. Frekvencie sú definované ako:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\ 000$
Neznáme	Nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy			bronchitída infekčná konjunktivitída faryngitída	
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			lipóm	
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia leukocytóza	trombocytopénia	
Poruchy imunitného systému		precitlivosť		anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy		hypokalcémia hypoalbuminémia hypokaliémia hyponatriémia	hypomagnezémia hypoproteinémia hyperkaliémia diabetes mellitus hyperglykémia hyperlipidémia hypofosfatémia hypovolémia	

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Psychické poruchy		insomnia úzkosť stav zmätenosti	agitácia apatia konverzná porucha dezorientácia euforická nálada halucinácie zmeny duševného stavu nervozita	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy závraty somnolencia sedácia	tremor ataxia dystónia hyperreflexia tremor pocit pálenia presynkopa parestézia hypestézia letargia zhoršenie pamäti migréna tenzná bolesť hlavy	kŕče kóma
Poruchy oka			bolesť očí porucha zraku	mióza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia sínusová tachykardia	bradykardia angína pectoris atriálna fibrilácia ventrikulárne extrasystoly	
Poruchy ciev		hypotenzia hypertenzia	ortostatická hypertenzia návaly horúčavy diastolická hypotenzia ortostatická hypotenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		hypoxia bolesť v oblasti hltana a hrtana respiračná depresia	bradypnoe epistaxa singultus apnoe atelektáza hypoventilácia pľúcna embólia pľúcny edém respiračná tieseň zlyhávanie dýchania sipot	zástava dýchania

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea vracanie	zápcha dyspepsia flatulencia sucho v ústach	hnačka eruktácia napínanie na vracanie abdominálny diskomfort abdominálna distenzia bolesť v hornej časti brucha diskomfort v epigastriu gastritída gastroezofágová refluxová choroba znížená citlivosť v ústach	
Poruchy pečene a žlčových ciest			hyperbilirubinémia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus	hyperhidróza znížená citlivosť v oblasti tváre generalizovaný pruritus pľuzgier vyrážka suchá koža	erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalové kŕče svalové zášklby	bolesť chrbta muskuloskeletálna bolesť muskuloskeletálna bolesť hrudníka bolesť v končatinách	
Poruchy obličiek a močových ciest		retencia moču	porucha začať a udržať močenie oligúria zlyhávanie obličiek bolesť močových ciest	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia		pocit horúčavy únava asténia zimnica lokálny opuch bolesť v hrudníku nekardiálneho pôvodu diskomfort v hrudníku	abstinenčné príznaky



<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		znížená saturácia kyslíkom zvýšená telesná teplota	zvýšený krvný tlak znížená dychová frekvencia zvýšená hladina glukózy v krvi zvýšená hladina bilirubínu v krvi znížený výdaj moču zvýšená hladina aspartátaminotransferázy zvýšená hladina močoviny v krvi abnormálna T vlna na elektrokardiograme abnormálny elektrokardiogram zvýšená hladina pečeňových enzýmov test funkcie pečene mimo normy	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		anémia po operácii	nauzea v súvislosti s liečbou pooperačný ileus vracanie v súvislosti s liečbou komplikácie spojené s gastrointestinálnou stómiou procedurálna bolesť	

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

##### Prejavy a symptómy

Predávkovanie sufentanilom sa prejavuje zvýšením jeho farmakologických účinkov. Klinický obraz sa určí v závislosti od individuálnej citlivosti na základe stupňa respiračnej depresie, čo môže byť v rozsahu od hypoventilácie až po zástavu dýchania. K ďalším symptómom, ktoré sa môžu vyskytnúť, patrí strata vedomia, kóma, kardiovaskulárny šok a stuhnutosť svalov.

##### Liečba

Liečba predávkovania sufentanilom má byť zameraná na kontrolu symptómov agonizmu  $\mu$ -opioidných receptorov vrátane podania kyslíka. Hlavnú pozornosť je potrebné venovať obštrukcii dýchacích ciest a potrebe asistovanej alebo riadenej ventilácie.

V prípade respiračnej depresie je potrebné podať antagonistu opiátov (napr. naloxón). To nevylučuje

cielenejšie protiopatrenia. Je potrebné vziať do úvahy kratšie trvanie účinku antagonistu opiátov v porovnaní s trvaním účinku sufentanilu. V takom prípade sa antagonist opioidov môže podávať opakovane alebo formou infúzie.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetiká, opioidné anestetiká, ATC kód: N01AH03.

#### Mechanizmus účinku

Sufentanil je silný syntetický opioid s vysoko selektívnou väzbou na  $\mu$ -opioidné receptory. Sufentanil pôsobí ako úplný agonista  $\mu$ -opioidných receptorov. Sufentanil nevyvoláva uvoľňovanie histamínu. Všetky účinky sufentanilu možno okamžite a úplne zablokovať podaním špecifického antagonistu, ako je naloxón.

#### Primárne farmakodynamické účinky

##### *Analgézia*

Predpokladá sa, že analgézia vyvolaná sufentanilom je sprostredkovaná aktiváciou  $\mu$ -opioidných receptorov najmä v CNS, čím sa zmenia procesy ovplyvňujúce vnímanie bolesti aj odpoveď na bolesť. U ľudí je sufentanil 7-násobne až 10-násobne silnejší ako fentanyl a 500-násobne až 1 000-násobne silnejší ako morfín (perorálny). Vysoká lipofilnosť sufentanilu umožňuje jeho sublingválne podávanie a dosiahnutie rýchleho nástupu analgetického účinku.

#### Sekundárne farmakodynamické účinky

##### *Respiračná depresia*

Sufentanil môže spôsobiť respiračnú depresiu (pozri časť 4.4) a takisto potláča kašľový reflex.

##### *Ďalšie účinky na CNS*

Je známe, že vysoké dávky intravenózne podávaného sufentanilu spôsobujú stuhnutosť svalov, pravdepodobne v dôsledku účinku na štruktúry *substantia nigra* a *nucleus striatum*. Hypnotický účinok možno preukázať zmenami v EEG.

##### *Gastrointestinálne účinky*

Plazmatické koncentrácie sufentanilu vyvolávajúce analgéziu môžu vyvolať nauzeu a vracanie podráždením chemoreceptorovej spúšťacej zóny.

Gastrointestinálne účinky sufentanilu zahŕňajú zníženie propulzívnu motilitu, zníženie sekrécie a zvýšený svalový tonus (až do spazmov) sfinktrov gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.4).

##### *Kardiovaskulárne účinky*

Nízke dávky intravenózneho sufentanilu súvisiace pravdepodobne s (cholínergickou) aktivitou vágu spôsobujú miernu bradykardiu a mierne zníženú systémovú vaskulárnu rezistenciu bez výrazného zníženia krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Kardiovaskulárna stabilita je tiež výsledkom minimálnych účinkov na srdcové predpätie (preload), prietok krvi srdcom a spotrebu kyslíka myokardom. Priame účinky sufentanilu na funkciu myokardu sa nepozorovali.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Analgézia*

Účinnosť lieku Dzuveo sa hodnotila v dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaniach zahŕňajúcich 221 pacientov so stredne silnou až silnou akútnou pooperačnou bolesťou (intenzita bolesti  $\geq 4$  na stupnici od 0 do 10) po brušnej operácii (sledovanie maximálne 48 hodín) alebo po ortopedickej operácii (odstránenie hallux valgus) (sledovanie maximálne 12 hodín). Stoštyridsaťsedem z 221 pacientov dostávalo účinnú liečbu a 74 pacientov dostávalo placebo. Pacientmi boli prevažne ženy (63 %) s priemerným vekom 41 rokov (rozsah 18 až 74 rokov) a BMI 15,8 až 53,5 kg/m<sup>2</sup>, prevažne bielej rasy (69 %), čiernej rasy alebo afroamerickej rasy (21 %). Priemerná (SEM) východisková intenzita bolesti v týchto skúšaniach bola 6,48 (0,21) v 12-hodinovom skúšaní po odstránení hallux valgus u pacientov liečených sufentanilom a 5,98 (0,30) u pacientov na placebe. V skúšaní po brušnej operácii bola priemerná východisková intenzita bolesti 5,61 (0,13) u pacientov liečených sufentanilom a 5,48 (0,18) u pacientov na placebe.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v oboch skúšaniach bola časovo vážený súčet rozdielov intenzity bolesti (SPID) oproti východiskovej hodnote (merané na 11-bodovej NRS) v priebehu 12 hodín (SPID12). Pacienti liečení liekom Dzuveo dosiahli priemerné skóre SPID12, ktoré bolo lepšie ako u pacientov na placebe (25,8 vs. 13,1) v prípade pacientov po brušnej operácii ( $p < 0,001$ ) a (5,93 vs. -6,7) v prípade pacientov po odstránení hallux valgus ( $p = 0,005$ ).

V oboch štúdiách bola povolená záchranná analgézia, pričom záchrannú liečbu z dôvodu nedostatočnej analgézie (64,8 % brušná operácia, 100 % odstránenie hallux valgus) potrebovalo viac pacientov v skupine na placebe ako v skupine liečenej sufentanilom (27,1 % brušná operácia, 70,0 % odstránenie hallux valgus). Nástup analgézie na základe rozdielu v intenzite bolesti oproti východiskovému skóre bol v prípade sufentanilu v porovnaní s placebom dlhší ( $p < 0,05$ ) o 15 minút po podaní prvej dávky v štúdiu po brušnej operácii a 30 minút v štúdiu po odstránení hallux valgus.

Väčšina (> 90 %) zdravotníckych pracovníkov považovala použitie lieku Dzuveo za jednoduché. V dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bol priemerný počet dávok použitých počas prvých 6 hodín dávkovania 2,8 tablety s menej častým dávkovaním v nasledujúcich 6 hodinách (priemer 1,7 tablety). Priemerný počet dávok lieku Dzuveo podaných v priebehu 24 hodín bol 7,0 (210 mikrogramov/deň). Pacienti s vyššou intenzitou bolesti jednu hodinu po začatí liečby liekom Dzuveo potrebovali častejšie opätovné dávkovanie v porovnaní s pacientmi s nižším skóre intenzity bolesti jednu hodinu po začatí liečby.

### *Respiračná depresia*

Analgetické dávky sufentanilu viedli u niektorých pacientov v klinických skúšaniach k účinkom utlmujúcim dýchanie, žiadny pacient liečený liekom Dzuveo však nepotreboval liek na zvrátenie účinku opiodu (napr. naloxón).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Farmakokinetiku sufentanilu po podaní lieku Dzuveo možno opísať ako dvojkompartmentový model s absorpciou prvého rádu. Táto cesta podávania vedie k vyššej absolútnej biologickej dostupnosti ako perorálne (po prehltnutí) podávanie, pretože sa obíde metabolizmus prostredníctvom enzýmu 3A4 v čreve a prvý prechod pečeňou. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po jednom sublingválnom podaní tablety sufentanilu v porovnaní s jednominútovou intravenóznou infúziou sufentanilu v rovnakej dávke bola 53 %.

V štúdiu, v ktorej sa skúmala sublingválna tableta sufentanilu s dávkou 15 mikrogramov (rovnaká formulácia ako tableta s dávkou 30 mikrogramov), sa po perorálnom príjme (po prehltnutí) pozorovala podstatne nižšia biologická dostupnosť 9 %. Pri bukálnom podávaní sa preukázala zvýšená biologická dostupnosť o 78 %, ak sa tablety umiestnili pred predné dolné zuby.

Maximálne koncentrácie sufentanilu sa dosiahnu približne 60 minút po jednorazovej dávke; tento čas sa skrúti na približne 40 minút po opakovanom dávkovaní každú hodinu. Ak sa liek Dzuveo podáva

každú hodinu, plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahnu pri použití 7 dávok.

### Distribúcia

Centrálny distribučný objem po intravenózne aplikácii sufentanilu je približne 14 litrov a distribučný objem v rovnovážnom stave je približne 350 litrov.

### Biotransformácia

Biotransformácia prebieha najmä v pečeni a v tenkom čreve. Sufentanil sa u ľudí metabolizuje najmä enzymatickým systémom cytochrómu P450-3A4 (pozri časť 4.5). Sufentanil sa rýchlo metabolizuje na niekoľko neaktívnych metabolitov, pričom hlavnými cestami eliminácie sú oxidatívna N-dealkylácia a O-dealkylácia.

### Eliminácia

Klírens prvej dávky lieku Dzuveo u typického pacienta s hmotnosťou 78,5 kg vo veku 47 rokov je 84,2 l/h. Klírens v rovnovážnom stave je 129,3 l/h. Hlavnými kovariátmi pre klírens sú hmotnosť a vek pacienta.

Po jednorazovom podaní lieku Dzuveo sa pozoroval priemerný terminálny fázový polčas 13,4 hodiny (rozsah 2,5 až 34,4 hodiny). Po viacerých podaniach sa pozoroval dlhší priemerný terminálny polčas 15,7 hodiny (rozsah 2,4 až 42,7 hodiny) v dôsledku vyšších plazmatických koncentrácií sufentanilu dosiahnutých po opakovanom podávaní a vďaka možnosti kvantifikovať tieto koncentrácie v priebehu dlhšieho času.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Pri podávaní lieku Dzuveo je klinické trvanie analgézie väčšinou určené časom do poklesu plazmatickej koncentrácie sufentanilu z  $C_{max}$  na 50 %  $C_{max}$  po ukončení dávkovania (kontextový senzitivný polčas alebo  $CST_{1/2}$ ) namiesto terminálneho polčasu. Stredný  $CST_{1/2}$  ostal buď po jednej dávke alebo po viacerých dávkach podávaných každú hodinu v priebehu 12 hodín na úrovni 2,3 hodiny: sublingválna cesta podania teda podstatne predlžuje trvanie účinku spojeného s intravenóznym podávaním sufentanilu ( $CST_{1/2}$  0,1 hodiny). Podobné hodnoty  $CST_{1/2}$  sa pozorovali po jednorazovej dávke aj po opakovanom podávaní, čo dokazuje, že trvanie účinku po podaní viacerých sublingválnych tabliet je predvídateľné a stabilné.

Pacienti potrebovali dávky lieku Dzuveo na udržanie plazmatických koncentrácií sufentanilu s priemerom 40 – 50 pg/ml po 12 hodinách, bez účinku na základe veku alebo indexu telesnej hmotnosti (BMI), alebo miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie obličiek alebo pečene.

### Osobitné populácie

#### *Porucha funkcie obličiek*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy plazmatických koncentrácií sufentanilu po použití lieku Dzuveo sa neidentifikovala renálna funkcia ako významný kovariát pre klírens. Vzhľadom na obmedzený skúmaný počet pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má však liek Dzuveo používať u takýchto pacientov obozretne (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy lieku Dzuveo sa hepatálna funkcia neidentifikovala ako významný kovariát pre klírens. Vzhľadom na obmedzený počet pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sa možno neidentifikoval potenciálny účinok hepatálnej dysfunkcie ako kovariát pre klírens. Liek Dzuveo sa má preto u takýchto pacientov používať obozretne (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje pre sufentanil u pediatrických pacientov.

### *Starší pacienti*

Neuskutočnili sa žiadne špeciálne populačné štúdie s liekom Dzuveo u starších pacientov. Populačná farmakokinetická analýza lieku Dzuveo preukázala vplyv veku s 18 % znížením klirensu u starších pacientov (starší ako 65 rokov).

### Vplyv BMI na dávkovanie

Populačná farmakokinetická analýza s hmotnosťou ako kovariátom preukázala, že pacienti s vyšším BMI potrebujú častejšie dávkovanie.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Reprodukčná toxicita

U samcov a samíc potkanov sa uskutočnili štúdie fertility a skorého embryonálneho vývinu. Vo všetkých liečebných skupinách sa zaznamenala zvýšená mortalita.

Po liečbe samcov sa zaznamenala nižšia miera brezivosti, čo naznačuje možný nežiaduci účinok na fertilitu samcov. U samíc, ktorým boli podávané vysoké dávky, sa zaznamenala zvýšená rezorpcia plodov a znížená veľkosť vrhu, z čoho vyplýva možná fetotoxicita, pravdepodobne v dôsledku toxického účinku na matky.

### Mutagenita

Amesov test neodhalil mutagénny účinok sufentanilu.

### Karcinogenita

So sufentanilom sa neuskutočnili štúdie karcinogenity.

### Lokálna tolerancia

Uskutočnili sa dve štúdie lokálnej tolerancie sublingválnych tabliet sufentanilu v lícnom vaku škrečkov. Na základe týchto štúdií sa dospelo k záveru, že sublingválne tablety sufentanilu nemajú žiadny alebo majú len minimálny potenciál vyvolať lokálne podráždenie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol-E421  
hydrogenfosforečnan vápenatý  
hypromelóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
indigotín -E132  
kyselina stearová  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a kyslíkom.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek Dzuveo je balený v polypropylénovom jednodávkovom aplikátore, ktorý je zabalený vo vrecku s polyesterovým filmom/LDPE/hliníkovou fóliou/LDPE s kyslíkovým absorbérom.

Liek Dzuveo bude k dispozícii v škatuliach obsahujúcich 5 a 10 vreciek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

#### Pokyny na použitie jednodávkového aplikátora

Liek na jedno použitie/Nepoužívajte opakovane

**Nepoužívajte, ak je uzáver na váčiku poškodený**

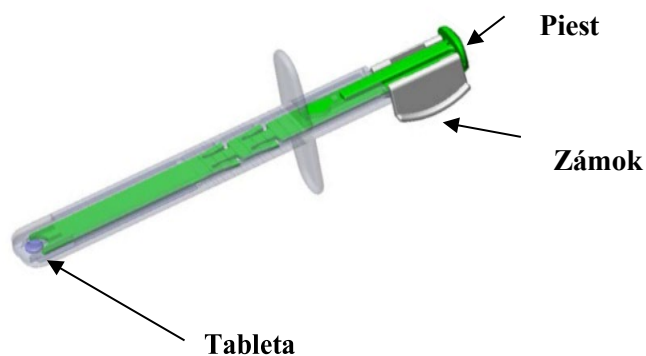
**Nepoužívajte, ak je jednodávkový aplikátor poškodený**

Poučte pacienta, aby tabletu nežul ani neprehĺtal.

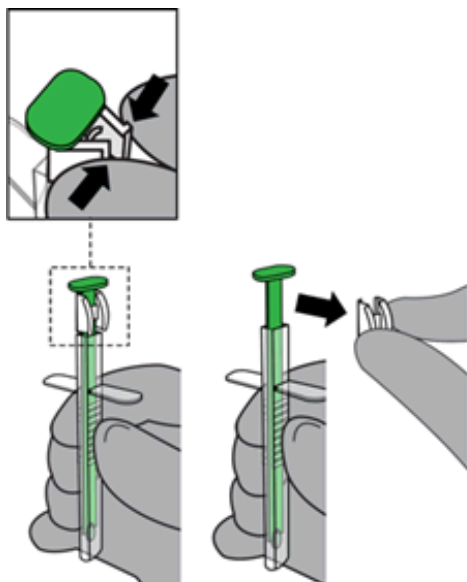
Poučte pacienta, aby po podaní tablety 10 minút nejedol a nepil a obmedzil rozprávanie.

1. Ak ste pripravený podať liek, odtrhnite váčik v hornej časti s pozdĺžnym vrúbkovaním. Váčik obsahuje jeden jednodávkový aplikátor z priehľadného plastu s jednou modrou tabletou v špičke aplikátora a vrecko s kyslíkovým absorbérom. Vrecko s kyslíkovým absorbérom sa má zlikvidovať.

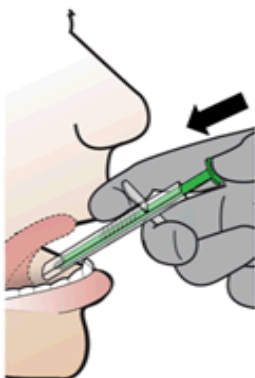
Obsah váčika vyzerá takto:



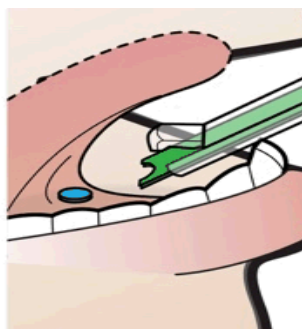
2. Odstráňte biely zámok zo zeleného piestu tak, že ho stlačíte a oddelíte od piestu. Zámok zlikvidujte.



3. Povedzte pacientovi, aby sa jazykom dotkol hornej klenby úst, ak je to možné.
4. Opatrne oprite jednodávkový aplikátor o zuby alebo pery pacienta.
5. Vložte špičku jednodávkového aplikátora pod jazyk a nasmerujte na dolnú klenbu ústa pacienta.  
POZNÁMKA: Vyhnite sa priamemu kontaktu sliznice so špičkou jednodávkového aplikátora.



6. Stlačte zelený piest, aby ste zaviedli tabletu do sublingválneho priestoru pacienta a uistite sa, či je tableta umiestnená.



Jednodávkový aplikátor sa musí zlikvidovať v súlade s postupmi zdravotníckeho zariadenia a národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Laboratoire Aguetant

1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francúzsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25 jún 2018

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Laboratoire Aguettant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francúzsko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom a s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Dzuveo na trh v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii spolu s príslušným vnútroštátnym orgánom schváliť obsah a formát vzdelávacích materiálov vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že v každom členskom štáte, v ktorom je liek Dzuveo uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci (t. j. lekári, lekárnici v nemocnici a zdravotné sestry), od ktorých sa očakáva, že budú liek predpisovať/podávať, dostanú príručku pre zdravotníckych pracovníkov obsahujúcu dôležité informácie na bezpečné a účinné používanie lieku Dzuveo vrátane:

- metódy použitia pomôcky,
- minimálneho dávkovacieho intervalu jednej sublingválnej tablety za hodinu s cieľom zabrániť

významnému identifikovanému riziku respiračnej depresie a významnému potenciálnemu riziku predávkovania, alebo minimalizovať tieto riziká,

- informovania o možnej respiračnej depresii/predávkovaní v rámci poradenstva pre pacientov,
- podrobných pokynov týkajúcich sa liečby predávkovania/respiračnej depresie.

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE  
VONKAJŠIA ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA 5 ALEBO 10 VÁČIKOV**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dzuevo 30 mikrogramov sublingválne tablety  
sufentanil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá sublingválna tableta obsahuje 30 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOV**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 x 1 sublingválna tableta v jednodávkovom aplikátore.  
5 x 1 sublingválna tableta v jednodávkovom aplikátore.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Sublingválne použitie  
Použiť len s jednodávkovým aplikátorom.  
Tabletu nežujte ani neprehltajte.  
Minimálne hodinový dávkovací interval.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a kyslíkom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VÁČIK**

**1. NÁZOV LIEKU**

Dzuevo 30 mikrogramov sublingválna tableta  
sufentanil

**2. LIEČIVO**

Každá sublingválna tableta obsahuje 30 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

1 jednodávkový aplikátor obsahujúci 1 sublingválnu tabletu.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Sublingválne použitie  
Použiť len s jednodávkovým aplikátorom.  
Liek podajte okamžite po otvorení vrečka.  
Tabletu nežujte ani neprehĺtajte.  
Minimálne hodinový dávkovací interval.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a kyslíkom.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
JEDNODÁVKOVÝ APLIKÁTOR**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Dzuveo 30 mikrogramov sublingválna tableta  
sufentanil

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Dzuveo 30 mikrogramov sublingválna tableta sufentanil**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Dzuveo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dzuveo
3. Ako používať Dzuveo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dzuveo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Dzuveo a na čo sa používa**

Liečivom v lieku Dzuveo je sufentanil, ktorý patrí do skupiny silných liekov proti bolesti nazývaných opioidy.

Sufentanil sa používa na liečbu náhlejšej stredne silnej až silnej bolesti u dospelých v zdravotníckom zariadení s dostupným monitorovaním, ako je nemocnica.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Dzuveo**

##### **Nepoužívajte Dzuveo**

- ak ste alergický na sufentanil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažný problém s pľúcami alebo s dýchaním.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým ako začnete používať Dzuveo, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. Pred liečbou povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak:

- máte akékoľvek ochorenie, ktoré ovplyvňuje vaše dýchanie (ako je astma, sipot alebo dýchavičnosť). Keďže Dzuveo môže ovplyvniť dýchanie, lekár alebo zdravotná sestra bude počas liečby kontrolovať vaše dýchanie,
- máte poranenú hlavu alebo nádor v mozgu,
- máte problémy so srdcom a krvným obehom, najmä pomalú srdcovú frekvenciu, nepravidelný srdcový pulz, nízky objem krvi alebo nízky krvný tlak,
- máte stredne závažné až závažné problémy s pečeňou alebo závažné problémy s obličkami, pretože tieto orgány majú vplyv na spôsob, akým sa liek v tele premieňa a vylučuje;
- máte nezvyčajne pomalé vylučovanie stolice,
- máte ochorenie žľazy alebo podžalúdočnej žľazy,
- vy alebo niekto z vašej rodiny niekedy návykovo požívali alkohol, lieky na predpis alebo drogy alebo ste od nich boli závislí (ďalej len „závislosť“);
- ste fajčiar;
- niekedy ste mali problémy s náladou (depresia, úzkosť alebo porucha osobnosti) alebo boli liečení psychiatrom pre iné duševné choroby.

Tento liek obsahuje sufentanil, ktorý je opioid. Opakované užívanie opioidových liekov proti bolesti

môže znížiť účinnosť lieku (zvyknete si naň). Môže to viesť aj k závislosti a návykovosti, ktoré môže viesť k život ohrozujúcemu predávkovaniu. Ak máte obavy, že sa môžete stať závislým na lieku Dzuveo, je dôležité, aby ste sa poradili so svojím lekárom.

Poradte sa so svojím lekárom ak POČAS používania Dzuveo:

- máte bolesť alebo zvýšenú citlivosť na bolesť (hyperalgéziu), ktorá neustupuje po vyššej dávke ktorú vám predpísal lekár.

Čo potrebujete vedieť pred užitím lieku Dzuveo:

#### Poruchy dýchania počas spánku

- Dzuveo môže spôsobovať poruchy dýchania počas spánku, ako je spánkové apnoe (prerušenie dýchania počas spánku) a hypoxémia súvisiaca so spánkom (nízka hladina kyslíka v krvi). Medzi príznaky môžu patriť prerušenie dýchania počas spánku, nočné prebúdzenie spôsobené dýchavičnosťou, ťažkosťami s udržaním spánku alebo nadmerná ospalosť počas dňa. Ak vy alebo iná osoba spozorujete tieto príznaky, kontaktujte svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie dávky.

#### **Deti a dospievajúci**

Dzuveo sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

#### **Iné lieky a Dzuveo**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Povedzte svojmu lekárovi, najmä ak užívate niektorý z týchto liekov:

- ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu mykotických (plesňových) infekcií; tento liek môže mať vplyv na spôsob, akým sa v tele sufentanil premieňa,
- akékoľvek lieky, po ktorých môžete pociťovať ospalosť (majú sedatívny účinok), ako sú tabletky na spanie, lieky na liečbu úzkosti (napr. benzodiazepíny), trankvilizéry alebo iné opioidy, pretože môžu zvýšiť riziko závažných problémov s dýchaním, kómy a môžu ohroziť život,
- Lieky na liečbu depresie známe ako inhibítory monoaminoxidázy (IMAO). Tieto lieky sa nesmú užívať 2 týždne pred podaním lieku Dzuveo alebo súčasne s ním.
- Lieky na liečbu depresie známe ako selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania norepinefrínu a serotonínu (SNRI). Neodporúča sa užívať tieto lieky v rovnakom čase ako liek Dzuveo.
- súbežné užívanie opioidov používaných na liečbu epilepsie, bolesti nervov alebo úzkosti (gabapentín a pregabalín), zvyšuje riziko výskytu predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a môžu byť život ohrozujúce
- iné lieky, ktoré sa takisto užívajú sublingválne (umiestňujú sa pod jazyk, kde sa rozpustia) alebo lieky, ktoré účinkujú v ústach (napr. nystatín, kvapaliny alebo pastilky, ktoré držíte v ústach na liečbu mykotických infekcií), pretože vplyv na liek Dzuveo sa neskúma,
- pravidelne predpisovaný opioid (napr. morfín, kodeín, fentanyl, hydromorfón, oxykodón),
- lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku alebo angíny (bolesť v hrudníku) známe ako blokátory vápnikových kanálov alebo betablokátory, napr. diltiazem a nifedipín.

#### **Dzuveo a alkohol**

Počas užívania lieku Dzuveo nepite alkohol. Môže to zvýšiť riziko závažných problémov s dýchaním.

#### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Dzuveo sa nemá používať počas tehotenstva alebo u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Dzuveo prechádza do materského mlieka a u dojčeného dieťaťa môže spôsobiť vedľajšie účinky. Počas užívania lieku Dzuveo sa neodporúča dojčiť.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Dzuveo ovplyvňuje vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, pretože môže spôsobiť ospalosť, závrat alebo poruchy zraku. Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov počas liečby alebo po liečbe sufentanilom, nemali by ste viesť vozidlo ani obsluhovať stroje. Viesť vozidlo a obsluhovať stroje by ste mali len v prípade, že po vašej poslednej dávke lieku Dzuveo uplynul dostatočne dlhý čas.

### **Dzuveo obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Dzuveo**

Tento liek vám musí podávať lekár alebo zdravotná sestra s použitím jednodávkovej podávacej pomôcky. Tento liek si nebudete musieť podávať sám/sama.

Dzuveo sa používa len v zdravotníckom zariadení s dostupným monitorovaním, ako je nemocnica. Liek prepisuje výlučne lekár, ktorý má skúsenosti s používaním silných liekov proti bolesti, ako je sufentanil, a pozná účinky, ktoré liek môže u vás vyvolať, najmä účinky na dýchanie (pozrite vyššie „Upozornenia a opatrenia“).

Odporúčaná dávka je maximálne jedna sublingválna tableta obsahujúca 30 mikrogramov sufentanilu za hodinu. Sublingválnu tabletu vám podá zdravotnícky pracovník s použitím jednodávkového aplikátora na jedno použitie. Aplikátor pomôže zdravotníckemu pracovníkovi, aby vám umiestnil tabletu pod jazyk. Tablety sa rozpúšťajú pod jazykom a nemajú sa žuť ani prehĺtať, pretože tableta nie je účinná proti bolesti, ak sa nerozpustí pod jazykom. Po podaní každej dávky by ste nemali 10 minút jesť ani piť a mali by ste čo najmenej rozprávať.

Po podaní dávky vám ďalšia dávka nebude podaná minimálne jednu hodinu. Maximálna denná dávka je 720 mikrogramov (24 tabliet za deň).

Dzuveo sa nemá používať dlhšie ako 48 hodín.

Zdravotnícky personál aplikátor po liečbe zlikviduje vhodným spôsobom.

### **Ak použijete viac lieku Dzuveo, ako máte**

Príznaky predávkovania zahŕňajú závažné problémy s dýchaním, ako je pomalé a plytké dýchanie, strata vedomia, mimoriadne nízky krvný tlak, kolaps a stuhnutosť svalov. Ak začnete pociťovať tieto príznaky, ihneď to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Závažné vedľajšie účinky**

Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú závažné problémy s dýchaním, ako je pomalé a plytké dýchanie, ktoré môže dokonca viesť k zastaveniu dýchania.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

### **Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

nevoľnosť alebo pocit nevoľnosti, vracanie alebo napínanie na vracanie a návaly horúčavy.

**Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):**

- neschopnosť spať alebo problémy so spánkom, pocit úzkosti alebo zmätenosti, závraty,
- bolesť hlavy, ospalosť, pocit únavy,
- zvýšená srdcová frekvencia, vysoký krvný tlak, nízky krvný tlak,
- nízka hladina kyslíka v krvi, pocit bolesti v dolnej časti hrdla, pomalé a plytké dýchanie,
- sucho v ústach, flatulencia (plynatosť), zápcha, zažívacie ťažkosti alebo reflux (návrat obsahu žalúdka do pažeráka),
- alergické reakcie, svrbenie kože,
- svalové zášklby a kŕče,
- neschopnosť močiť.
- Tento liek môže tiež spôsobiť zmeny v hladine červených krviniek, bielych krviniek, vápnika albumínu, draslíka a sodíka v krvi, čo možno zistiť len krvným testom. Ak podstupujete krvný test, uistite sa, či váš lekár vie, že užívate tento liek.

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):**

- zápal pľúc, začervenanie a zápal očí, zápal hrdla,
- tukové hrčky pod kožou,
- neschopnosť kontrolovať hladinu cukru v krvi (cukrovka), zvýšená hladina cholesterolu,
- pocit nepokoja, nedostatok záujmu alebo emócií, nedostatok energie, dezorientácia, pocit povznesenej nálady, halucinácie alebo videnie vecí, ktoré neexistujú, nervozita,
- problémy s koordináciou svalových pohybov, svalové kontrakcie, triaška alebo nadmerný tras, zvýšenie reflexných odpovedí, pocit pálenia, pocit slabosti, nezvyčajné pocity v koži (mravčenie, brnenie), celková necitlivosť, únava, zabudlivosť, migréna, tenzné bolesti hlavy,
- poruchy zraku, bolesť očí,
- znížená srdcová frekvencia, nepravidelný srdcový pulz, angína alebo iný nepríjemný pocit v hrudníku,
- vysoký krvný tlak alebo nízky krvný tlak pri vstávaní, sčervenanie kože,
- pomalé alebo namáhavé dýchanie (aj počas spánku), krvácanie z nosa, čkanie,
- bolesť v hrudníku a ťažkosti pri dýchaní spôsobené krvnou zrazeninou v pľúcach, tekutina v pľúcach, sipot,
- hnačka, grganie, zápal žalúdočnej sliznice alebo žalúdka, nadúvanie, reflux kyseliny, napínanie na vracanie, bolesť žalúdka alebo nepríjemný pocit v žalúdku,
- vytváranie pľuzgierov, nadmerné potenie, vyrážka, suchá koža, necitlivosť úst alebo tváre,
- bolesť v chrbte, hrudníku alebo iných častiach tela, bolesť v končatinách,
- problémy s močením, silno páchnuci moč, bolesť pri močení, zlyhávanie obličiek,
- opuch, nepríjemné pocity v hrudníku, zimnica a slabosť (nedostatok energie).

Tento liek môže tiež spôsobiť zmeny v hladine krvných doštičiek (ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi), horčička, bielkovín, cukru, tukov, fosfátov a plazmy v krvi, čo možno zistiť len krvným testom. Ak podstupujete krvný test, uistite sa, či váš lekár vie, že používate tento liek.

**Neznáma frekvencia (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):**

- závažné alergické reakcie (anafylaktický šok), záchvaty (kŕče), kóma, zúžené zrenice, začervenanie kože,
- syndróm z vysadenia lieku, ktorý môže zahŕňať také príznaky, ako je nepokoj, úzkosť, bolesť svalov, nespavosť, potenie a zívanie.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Dzuveo**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Váš lekár alebo zdravotná sestra zabezpečia, že:

- tento liek sa nepoužije po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci,
- tento liek sa uchováva v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a kyslíkom,
- tento liek sa nepoužije, ak sa spozorujú znaky poškodenia.

Lieky sa nemajú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Váš zdravotnícky pracovník zlikviduje akýkoľvek odpad v súlade s postupmi nemocnice. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Dzuveo obsahuje

- Liečivo je sufentanil. Každá sublingválna tableta obsahuje 30 mikrogramov sufentanilu (vo forme citrátu).
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), hydrogenfosforečnan vápenatý, hypromelóza, sodná soľ kroskarmelózy, indigotín (E132), kyselina stearová a stearát horečnatý.

### Ako vyzerá Dzuveo a obsah balenia

Dzuveo je modrá, plochá, sublingválna tableta s okrúhlym okrajom. Má priemer 3 mm a nachádza sa v jednodávkovom aplikátore (s označením [sublingual tablet]). Aplikátor s tabletou vnútri je zabalený vo váčiku.

Každý váčik obsahuje jeden aplikátor a jednu tabletu obsahujúcu 30 mikrogramov sufentanilu. Každé balenie obsahuje buď 5 alebo 10 váčikov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Laboratoire Aguetant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Francúzsko

### Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

<----->

### Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

#### Pokyny na použitie jednodávkového aplikátora

Liek na jedno použitie/Nepoužívajte opakovane.

**Nepoužívajte, ak je uzáver na váčiku poškodený.**

**Nepoužívajte, ak je jednodávkový aplikátor poškodený.**

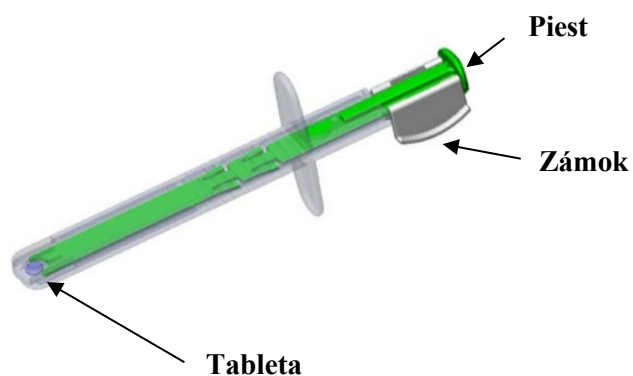
Poučte pacienta, aby tabletu nežul ani neprehltal.

Poučte pacienta, aby po podaní tablety 10 minút nejedol a nepil a obmedzil rozprávanie.

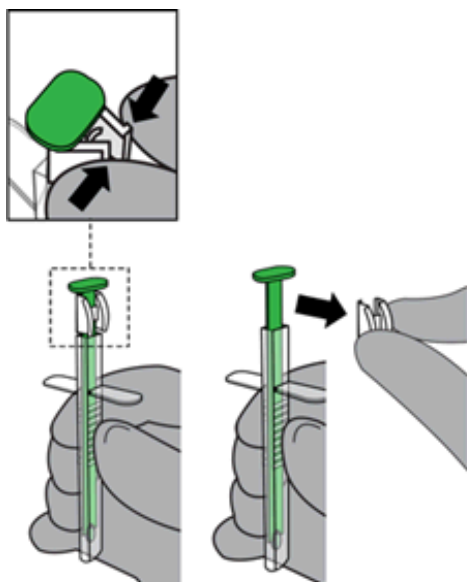
1. Ak ste pripravený podať liek, odtrhnite váčik v hornej časti s pozdĺžnym vrúbkovaním. Váčik obsahuje jeden jednodávkový aplikátor z priehľadného plastu s jednou modrou tabletou v špičke aplikátora a vrečko s kyslíkovým absorbérom. Vrečko s kyslíkovým absorbérom sa má zlikvidovať.



Obsah vrečka vyzerá takto:

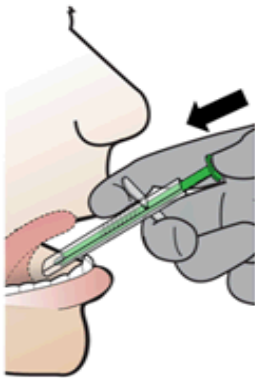


2. Odstráňte biely zámok zo zeleného piestu tak, že ho stlačíte a oddelíte od piestu. Zámok zlikvidujte.

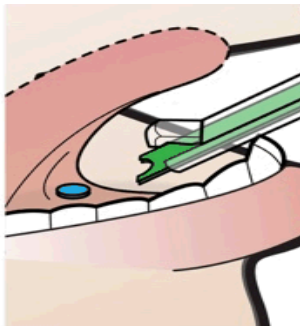


3. Povedzte pacientovi, aby sa jazykom dotkol hornej klenby úst, ak je to možné.
4. Opatrne opríte jednodávkový aplikátor o zuby alebo pery pacienta.
5. Vložte špičku jednodávkového aplikátora pod jazyk a nasmerujte na dolnú klenbu ústa pacienta.

**POZNÁMKA:** Vyhnite sa priamemu kontaktu sliznice so špičkou jednodávkového aplikátora.



6. Stlačte zelený piest, aby ste zaviedli tabletu do sublingválneho priestoru pacienta a uistite sa, či je tableta umiestnená.



Jednodávkový aplikátor sa musí zlikvidovať v súlade s postupmi zdravotníckeho zariadenia a národnými požiadavkami.

**Príloha IV**  
**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR/PSURs) pre sufentanil dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Hyperalgézia vyvolaná opioidmi (OIH) je dobre etablovaný fenomén a u žiadneho konkrétneho opioidu sa trvalo nepreukázalo, že by nespôsoboval účinky OIH. PRAC zastáva názor, že označovanie všetkých výrobkov s obsahom sufentanilu by sa malo aktualizovať tak, aby obsahovalo náležité upozornenie týkajúce sa vlastností tohto fenoménu a postupu pri podozrení na jeho výskyt.

Z toho dôvodu sa navrhuje aktualizácia oddielu 4.4. súhrnu charakteristických vlastností lieku a oddielu 2 písomnej informácie pre používateľov.

Existuje množstvo dôkazov a publikácií poukazujúcich na zvýšené riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia v dôsledku súbežného užívania opioidov a gabapentínoidov, ktoré sa považujú za skupinový účinok. V informáciách o výrobku je uvedené zodpovedajúce upozornenie.

Literárne dôkazy na základe pozorovacích a intervenčných štúdií naznačujú, že opioidy sú rizikovým faktorom pre centrálnu spánkovú apnoe (CSA). Existuje aj dôkaz, že pri opioidoch sa zvyšuje riziko úmerne podľa výšky dávky a že účinok je reverzibilný po vysadení opioidov alebo znížení dávky. Vo verejnej sfére sa vyskytuje čoraz väčší počet publikácií na túto tému, čo naznačuje skupinový účinok opioidov. Existuje pravdepodobná teória, že účinok opioidov na CNS ovplyvňuje cyklus dýchania. Informácie o výrobku sa zodpovedajúcim spôsobom aktualizujú.

Napokon sa navrhuje harmonizácia oddielu 4.4. súhrnu charakteristických vlastností lieku a oddielu 2 písomnej informácie pre používateľov v súvislosti s potenciálom zneužitia a tolerance iných výrobkov s obsahom sufentanilu.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre sufentanil je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) sufentanil je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o výrobku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).