

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dzuveo 30 mikrogramov podjezična tableta

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 30 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Podjezična tableta.

Ttableta modre barve z ravnima ploskvama, okroglimi robovi in s premerom 3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dzuveo je indicirano za obvladovanje akutne zmerne do hude bolečine pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Dzuveo mora dati zdravstveni delavec v medicinsko nadzorovanem okolju. Medicinsko nadzorovano okolje mora imeti opremo in osebje, opremljeno za prepoznavanje in odpravljanje hipoventilacije, v njem pa morajo biti na voljo dodatni kisik in opioidni antagonisti, npr. nalokson. Zdravilo Dzuveo smejo predpisovati in dajati samo zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z vodenjem opioidnega zdravljenja, zlasti z neželenimi učinki opioidov, npr. depresijo dihanja (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo Dzuveo je na voljo v aplikatorju za enkratno uporabo z enkratnim odmerkom in ga mora dajati zdravstveni delavec, kakor je potrebno pri posameznem bolniku, vendar ne več kot enkrat na uro, s čimer je dosežen največji odmerek 720 mikrogramov/dan. Bolniki, ki so imeli eno uro po začetku zdravljenja s sufentanilom močnejšo bolečino, so v primerjavi z bolniki z manj močno bolečino po eni uri pogosteje potrebovali ponovni odmerek.

Zdravila Dzuveo se ne sme uporabljati dlje kot 48 ur.

Starejše osebe

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba posebej prilagajati. Starejše bolnike pa je treba skrbno opazovati zaradi pojava neželenih učinkov sufentanila (glejte poglavje 5.2).

Jetrna ali ledvična okvara

Sufentanil je treba pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost sufentanila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Samo za sublingvalno uporabo.

Zdravilo Dzuveo mora z aplikatorjem za enkratno uporabo z enkratnim odmerkom dati zdravstveni delavec (glejte poglavje 6.6). Aplikator se uporablja kot pomoč zdravstvenemu delavcu pri namestitvi tablete pod jezik, po potrebi na zahtevo bolnika, z najmanj eno uro razmika med odmerki.

Dana podjezična tableta se mora pod jezikom raztopiti in se je ne sme žvečiti ali pogoltniti. Če se zdravilo Dzuveo pogoltne, je njegova peroralna biološka uporabnost le 9 %, kar bi povzročilo subterapevtski odmerek. Bolniki deset minut po vsakem odmerku 30- μ g podjezične tablete sufentanila ne smejo jesti ali piti in naj bi čim manj govorili. V primeru čezmerno suhih ust se lahko bolnikom dajo ledene kocke. Nekatere netopne pomožne snovi v tableti lahko po popolni raztopitvi ostanejo v ustih; to je normalno in ne pomeni pomanjkanja absorpcije sufentanila iz tablete.

Za navodila o ravnanju s podjezično tableto in aplikatorjem zdravila Dzuveo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Pomembna depresija dihanja ali okvara pljuč.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Depresija dihanja

Sufentanil lahko povzroči depresijo dihanja, katere stopnja/resnost je odvisna od odmerka. Dihalne učinke sufentanila je treba oceniti s kliničnim spremljanjem, npr. s frekvenco dihanja, stopnjo sedacije in nasičenostjo s kisikom. Bolniki z večjim tveganjem so tisti z okvaro dihal ali zmanjšano dihalno rezervo. Depresijo dihanja, ki jo povzroča sufentanil, se lahko odpravi z opioidnimi antagonistami. Potrebna bo morda ponavljajoča se uporaba antagonistov, saj lahko depresija dihanja traja dlje, kot traja učinek antagonistov (glejte poglavje 4.9).

Tveganje zaradi sočasne uporabe pomirjeval, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil

Sočasna uporaba sufentanila in pomirjeval, npr. benzodiazepinov ali sorodnih zdravil, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje teh pomirjeval pridržano za bolnike, pri katerih niso mogoče alternativne možnosti zdravljenja, ali kadar se sufentanil uporablja v nujnih primerih.

Intrakranialni tlak

Sufentanil je treba pri bolnikih, ki so posebej dovzetni za možganske učinke retence ogljikovega dioksida, npr. tistih z znaki zvišanega intrakranialnega tlaka ali motnjo zavesti, uporabljati previdno. Sufentanil lahko pri bolnikih s poškodbami glave prikrije klinični potek. Pri bolnikih z možganskimi tumorji je treba sufentanil uporabljati zelo previdno.

Srčno-žilni učinki

Sufentanil lahko povzroči bradikardijo, zato ga je treba pri bolnikih s predhodnimi ali obstoječimi bradiaritmijami uporabljati previdno.

Sufentanil lahko, zlasti pri hipovolemičnih bolnikih, povzroči hipotenzijo. Treba je izvesti ustrezne ukrepe za ohranjanje stabilnega arterijskega tlaka.

Okvarjeno delovanje jeter ali ledvic

Sufentanil se presnavlja predvsem v jetrih in se izloča z urinom in blatom. Pri bolnikih s hudo jetrno in ledvično okvaro je lahko njegovo delovanje podaljšano. Za uporabo sufentanila pri teh bolnikih so na voljo samo omejeni klinični podatki. Bolnike z zmerno do hudo jetrno ali hudo ledvično okvaro je

treba skrbno spremljati glede pojava simptomov prevelikega odmerjanja sufentanila (glejte poglavje 4.9).

Toleranca in motnja zaradi uživanja opioidov (zloraba in odvisnost)

Ob ponavljajoči se uporabi opioidov se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja zaradi uporabe opioidov (OUD - opioid use disorder).

Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Dzuveo lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD se poveča pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj zaradi uporabe substanc (vključno z motnjami zaradi uživanja alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. huda depresija, anksioznost in osebnostne motnje).

Pri bolnikih bo potrebno spremljati znake iskanja zdravil (npr. prezgodnje zahteve za ponovno predpisovanje zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in s simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s strokovnjakom za zasvojenost.

Učinki na prebavila

Sufentanil kot μ -opioidni agonist lahko upočasni gastrointestinalno motiliteto, zato ga je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za ileus, zelo previdno.

Sufentanil kot μ -opioidni agonist lahko povzroči krč Oddijevega sfinktra, zato ga je treba pri bolnikih z boleznijo žolčnika in žolčevodov, vključno z akutnim pankreatitisom, uporabljati previdno.

Opioidno povzročena hiperalgezija

Tako kot pri drugih opioidih je treba v primeru nezadostnega nadzora bolečine kot odziv na povečan odmerek sufentanila upoštevati možnost opioidno povzročene hiperalgezije. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitvev zdravljenja s sufentanilom ali pregled zdravljenja.

Motnje dihanja povezane s spanjem

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja, povezane s spanjem, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – central sleep apnoea) in hipoksemijo, povezano s spanjem. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo znake CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcija z encimom citokrom P450-3A4

Sufentanil se presnavlja predvsem s humanim citokromom P450-3A4. Ketokonazol, močan zaviralec citokroma CYP3A4, lahko močno poveča sistemsko izpostavljenost podjezičnemu sufentanilu (povečanje največje plazemske koncentracije (C_{max}) za 19 odstotkov, povečanje celotne izpostavljenosti učinkovini (PPK) za 77 odstotkov, podaljšanje časa za doseg največje koncentracije za 41 odstotkov. Podobnih učinkov pri drugih močnih zaviralcih CYP3A4 (npr. itrakonazolu, ritonaviru) ni mogoče izključiti. Vsako spremembo učinkovitosti/prenašanja, povezano s povečano izpostavljenostjo, se v praksi nadomesti s podaljšanjem časa med odmerki (glejte poglavje 4.2).

Interakcija z zaviralci kalcijevih kanalčkov in/ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Incidenca in stopnja bradikardije in hipotenzije pri zdravljenju s sufentanilom sta lahko večji pri

bolnikih, ki se kronično zdravijo z zaviralci kalcijevih kanalčkov in/ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila sočasno, in jih je treba skrbno spremljati.

Zaviralci centralnega živčevja (CŽS)

Sočasna uporaba zaviralcev CŽS, vključno z barbiturati, benzodiazepini, nevroleptiki ali drugimi opioidi, halogenimi plini ali drugimi neselektivnimi zaviralci CŽS (npr. alkoholom) lahko poglobi depresijo dihanja.

Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) poveča tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Pri odločanju za uporabo sufentanila pri bolniku, ki jemlje zaviralec CŽS, je treba oceniti trajanje uporabe zaviralca CŽS in bolnikov odziv, vključno s stopnjo tolerance, ki se je razvila na zaviranje CŽS. Ob odločitvi za uvedbo sufentanila je treba bolnika skrbno spremljati in razmisliti o manjšem odmerku zaviralca CŽS, ki ga bolnik sočasno jemlje.

Sočasna uporaba sufentanila s serotonergično učinkovino, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali zaviralci monoaminooksidaze (MAOI), lahko poveča tveganje serotoninskega sindroma, morebitno življenjsko nevarnega stanja. Zaviralci monoaminooksidaze se ne smejo jemati 2 tedna pred začetkom jemanja zdravila Dzuveo in sočasno z njim.

Drugo

Medsebojnega delovanja z drugimi sublingvalno danimi zdravili ali zdravili, ki se raztopijo/povzročijo učinek v ustni votlini, niso ovrednotili in se je treba izogibati njihovemu sočasnemu dajanju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi sufentanila pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Sufentanila se ne sme uporabljati v nosečnosti, ker prehaja skozi posteljico, plodov dihalni center pa je občutljiv za opiate. Če se sufentanil v tem času daje materi, mora biti vedno pri roki antidot za otroka. Po dolgotrajnem zdravljenju lahko sufentanil povzroči odtegnitvene simptome pri novorojenčku.

Sufentanila ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Sufentanil se v materino mleko izloča v tolikšni meri, da so verjetni učinki na dojene novorojenčke/otroke. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivijo zdravljenja s sufentanilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o možnih učinkih zdravljenja s sufentanilom na plodnost ni. Študije na podganah so pokazale zmanjšano plodnost in povečano umrljivost zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sufentanil ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če so pri jemanju ali po zdravljenju z sufentanilom

zaspani, omotični ali imajo motnje vida. Bolniki smejo voziti in upravljati stroje samo, če je od zadnjega dajanja sufentanila minilo dovolj časa.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinek sufentanila je depresija dihanja, ki se je v kliničnih preskušanjih sufentanila pojavila s stopnjo 0,6 odstotka.

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravil, ki vsebujejo sufentanil, najpogosteje poročali, so bili slabost, bruhanje in zvišana telesna temperatura ($\geq 1/10$ bolnikov) (glejte poglavje 4.4).

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, ugotovljeni bodisi v kliničnih preskušanjih bodisi iz izkušenj v obdobju trženja, drugih zdravil, ki vsebujejo sufentanil so povzeti v naslednji preglednici. Pogostnosti so opredeljene kot:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Redki	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zelo redki	$< 1/10\ 000$
neznana pogostnost	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			Bronhitis Okužbeni konjunktivitis Faringitis	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			Lipom	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		Anemija Levkocitoza	Trombocitopenija	
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivost		Anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje		Hipokalciemija Hipoalbuminemija Hipokaliemija Hiponatriemija	Hipomagneziemija Hipoproteinemija Hiperkaliemija Sladkorna bolezen Hiperglikemija Hiperlipidemija Hipofosfatemija Hipovolemija	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Psihiatrične motnje		Nespečnost Tesnoba Stanje zmedenosti.	Vznemirjenost Apatija Konverzivna motnja Dezorientiranost Evforično razpoloženje Halucinacije Sprememba duševnega stanja Živčnost	
Bolezni živčevja		Glavobol Omotica Zaspanost Sedacija	Tremor Ataksija Distonija Hiperrefleksija Tremor Pekočina Presinkopa Parestezije Hipestezija Letargija Motnje spomina Migrena Tenzijski glavobol	Konvulzije Koma
Očesne bolezni			Bolečina v očesu Motnja vida	Mioza
Srčne bolezni		Tahikardija Sinusna tahikardija	Bradikardija Angina pektoris Atrijska fibrilacija Ventrikularne ekstrasistole	
Žilne bolezni		Hipotenzija Hipertenzija	Ortostatska hipertenzija Rdečica Diastolična hipotenzija Ortostatska hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Hipoksija Faringolaringealna bolečina Depresija dihanja	Bradipneja Epistaksa Kolcanje Apneja Atelektaza Hipoventilacija Pljučna embolija Pljučni edem Dihalna stiska Dihalna insuficienca Piskanje	Zastoj dihanja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	Navzea Bruhanje	Zaprtoost Dispepsija Flatulenca Suha usta	Driska Spahovanje Poskus bruhanja Nelagoden občutek v trebuhu Napet trebuh Bolečina v zgornjem delu trebuha Epigastrično nelagodje Gastritis Gastroezofagealna refluksna bolezen Peroralna hipestezijska	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			Hiperbilirubinemija	
Bolezni kože in podkožja		Pruritus	Hiperhidroza Hipestezijska obraza Generalizirani pruritus Mehur Izpuščaj Suha koža	Eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		Mišični krči Trzanje mišic	Bolečina v hrbtu Mišično-skeletna bolečina Mišično-skeletna bolečina v prsnem košu Bolečina v okončini	
Bolezni sečil		Zastajanje urina	Težave z začetkom mokrenja Oligurija Odpoved ledvic Bolezni sečil	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija		Občutek vročine Utrujenost Asthenija Mrzlica Lokalne otekline Nekardialna bolečina v prsnem košu Neprijeten občutek v prsnem košu	Odtegnitveni sindrom

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Preiskave		Zmanjšana nasičenost s kisikom Povišana telesna temperatura	Povišan krvni tlak Zmanjšana frekvenca dihanja Zvišana raven glukoze v krvi Zvišana raven bilirubina v krvi Zmanjšano izločanje urina Zvišana raven aspartat aminotransferaze Zvišana sečnina v krvi Nenormalen val T na elektrokardiogramu Nenormalen elektrokardiogram Zvišani jetrni encimi Nenormalen izvid preiskav delovanja jeter	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		Pooperacijska anemija	Navzea ob posegu Pooperacijski ileus Bruhanje ob posegu Komplikacije z gastrointestinalno stomo Bolečina zaradi posega	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi:

Preveliko odmerjanje sufentanila se pokaže z njegovimi čezmernimi farmakološkimi učinki. Odvisno od občutljivosti posameznika klinično sliko določi stopnja depresije dihanja. Ta se lahko giblje od hipoventilacije do zastoja dihanja. Drugi simptomi, ki se lahko pojavijo, so izguba zavesti, koma, kardiovaskularni šok in rigidnost mišic.

Obvladovanje

Obvladovanje čezmernega odmerjanja sufentanila mora biti osredotočeno na zdravljenje simptomov μ -opioidnega agonizma, vključno z dajanjem kisika. Primarno pozornost je treba nameniti obstrukciji dihalnih poti in potrebi po asistiranem ali nadzorovanem predihavanju.

Če se pojavi depresija dihanja, je treba dati opioidni antagonist (npr. nalokson). To ne izključuje neposrednejših protiukrepov. Treba je upoštevati krajše trajanje učinka opioidnih antagonistov v primerjavi s trajanjem učinka sufentanila. V tem primeru se lahko opioidni antagonist da večkrat ali z infuzijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Anestetiki, opioidni anestetiki, ATC-koda: N01AH03.

Mehanizem delovanja

Sufentanil je močan sintetičen opioid z visoko selektivno vezavo na μ -opioidne receptorje. Sufentanil deluje kot popolni agonist μ -opioidnih receptorjev. Sufentanil ne inducira sproščanja histamina. Vse učinke sufentanila se lahko takoj in popolnoma blokira z dajanjem specifičnega antagonist, npr. naloksone.

Primarni farmakodinamični učinki

Analgezija

Analgezija, ki jo povzroča sufentanil, naj bi bila posredovana z aktivacijo μ -opioidnih receptorjev predvsem v CZS, kar spremeni procese, ki vplivajo tako na zaznavanje kot tudi na odziv na bolečino. Pri človeku ima od 7- do 10-krat močnejši učinek kot fentanil in od 500- do 1000-krat močnejši učinek kot morfin (peroralno). Visoka lipofilnost sufentanila omogoča, da se lahko daje podjezično in doseže hiter pojav analgetičnega učinka.

Sekundarni farmakodinamični učinki

Depresija dihanja

Sufentanil lahko povzroči depresijo dihanja (glejte poglavje 4.4) in tudi zavira refleks kašlja.

Drugi učinki na CZS

Znano je, da visoki odmerki intravensko apliciranega sufentanila povzročijo togost mišic, verjetno zaradi učinka na črno substanco in progasto jedro. Hipnotično delovanje je mogoče dokazati s spremembami EEG.

Gastrointestinalni učinki

Analgetične plazemske koncentracije sufentanila lahko z draženjem kemoreceptorske sprožilne cone povzročijo slabost in bruhanje.

Gastrointestinalni učinki sufentanila vključujejo zmanjšano propulzivno motiliteto, zmanjšano izločanje in povečan mišični tonus (do krčev) sfinktrov prebavil (glejte poglavje 4.4).

Srčno-žilni učinki

Majhni odmerki intravenskega sufentanila, povezani z verjetno vagalnim (holinergičnim) delovanjem, povzročajo blago bradikardijo in blago zmanjšan sistemski žilni upor brez bistvenega znižanja krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Srčno-žilna stabilnost je tudi rezultat minimalnega učinkovanja na srčno predobremenitev, hitrost srčnega pretoka in miokardno porabo kisika. Neposredni učinki sufentanila na delovanje miokarda niso bili opaženi.

Klinična učinkovitost in varnost

Analgezija

Učinkovitost zdravila Dzuveo so ovrednotili v dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih

preskušanih, v kateri je bilo vključenih 221 bolnikov z zmerno do hudo akutno pooperacijsko bolečino (intenzivnost bolečine ≥ 4 na lestvici od 0 do 10) po abdominalni (proučevani do 48 ur) ali ortopedski (bunionektomija) operaciji (proučevani do 12 ur). Od 221 bolnikov jih je 147 prejelo aktivno zdravljenje, 74 pa jih je prejelo placebo. Bolniki so bili pretežno ženske (63 %), povprečna starost je bila 41 let (razpon od 18 do 74 let), ITM je bil od 15,8 do 53,5 kg/m², rasa je bila pretežno bela (69 %) in črna ali afroameriška (21 %). Povprečna (SEM) izhodiščna intenzivnost v teh preskušanih je bila 6,48 (0,21) pri 12-urnem preskušanju po bunionektomiji pri bolnikih, zdravljenih s sufentanilom, in 5,98 (0,30) pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Pri preskušanju po abdominalni operaciji je bila povprečna intenzivnost bolečine pri bolnikih, zdravljenih s sufentanilom, 5,61 (0,13), pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa 5,48 (0,18).

V obeh preskušanih je bila primarni opazovani dogodek v 12 urah časovno tehtana vsota razlik v intenzivnosti bolečine (SPID) glede na izhodišče (izmerjeno po 11-stopenjski številčni ocenjevalni lestvici) v 12 urah (SPID12). Bolniki, ki so uporabljali zdravilo Dzuveo, so imeli višjo povprečno oceno SPID12 kot bolniki, ki so uporabljali placebo, in sicer tako po abdominalni operaciji (25,8 v primerjavi s 13,1, $p < 0,001$) kot tudi po bunionektomiji (5,93 v primerjavi z -6,7, $p = 0,005$).

V obeh študijah je bila dovoljena rešilna analgezija, pri čemer je rešilno zdravilo zaradi nezadostne analgezije potreboval večji delež bolnikov v skupini, zdravljeni s placebom (64,8 %, 100 %; abdominalna študija, bunionektomija) kot v skupini, zdravljeni s sufentanilom (27,1 %, 70,0 %: abdominalna študija, bunionektomija). Nastop analgezije, merjen z razliko v intenzivnosti bolečine glede na izhodiščno oceno, je bil večji ($p < 0,05$) pri sufentanilu kot pri placebo po 15 minutah od prvega odmerka pri abdominalni študiji in po 30 minutah po študiji bunionektomije. Večini (> 90 %) zdravstvenih delavcev se je zdelo zdravilo Dzuveo preprosto za uporabo.

V dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanih je bilo povprečno število v prvih šestih urah uporabljenih odmerkov 2,8 tablete, z manj pogostim odmerjanjem v naslednjih šestih urah (povprečno 1,7 tablete). V 24 urah je bilo povprečno število odmerkov zdravila Dzuveo 7,0 (210 mikrogramov/dan). Bolniki, ki so imeli eno uro po začetku zdravljenja z zdravilom Dzuveo močnejšo bolečino, so v primerjavi z bolniki z manj močno bolečino po eni uri od začetka zdravljenja pogosteje potrebovali ponovni odmerek.

Depresija dihanja

Analgetični odmerki sufentanila so imeli pri nekaterih bolnikih v kliničnih preskušanih zaviralni učinek na dihanje, vendar pa ni noben z zdravilom Dzuveo zdravljen bolnik potreboval opioidnega antidota (npr. naloksona).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko sufentanila po dajanju zdravila Dzuveo lahko opišemo kot dvoprostorni model z absorpcijo prvega reda. Pri tej poti uporabe zdravila je bila dosežena večja absolutna biološka uporabnost kot pri peroralnem (zaužitje) dajanju, ker ni bilo presnove zdravila v črevesju in ob prvem prehodu skozi jetra z encimom 3A4. Srednja absolutna biološka razpoložljivost po enem samem sublingvalnem dajanju tablete sufentanila v primerjavi z enominutnim intravenskim infundiranjem enakega odmerka je bila 53-odstotna.

V študiji 15 mikrogramske podjezične tablete sufentanila (z enako formulacijo kot pri 30 mikrogramski tableti) je bila po peroralnem vnosu (če se pogoltne) opažena bistveno nižja, 9-odstotna, biološka uporabnost. Pri bukalni aplikaciji se je pri postavitvi tablete pred sprednje spodnje zobe pokazala večja, 78-odstotna biološka uporabnost.

Največje koncentracije sufentanila so dosežene približno 60 minut po enkratnem odmerku; to se po večkratnem urnem odmerjanju skrajša na približno 40 minut. Pri dajanju zdravila Dzuveo na vsako uro so plazemske koncentracije dinamičnega ravnovesja dosežene s sedmimi odmerki.

Porazdelitev

Centralni porazdelitveni volumen po intravenskem dajanju sufentanila je približno 14 litrov,

porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja pa je približno 350 litrov.

Biotransformacija

Biotransformacija poteka predvsem v jetrih in tankem črevesju. Sufentanil se pri človeku v glavnem presnavlja z encimskim sistemom citokroma P450-3A4 (glejte poglavje 4.5). Sufentanil se hitro presnavlja v številne neaktivne presnovke, pri čemer sta glavni poti izločanja oksidativna N- in O-dealkilacija.

Izločanje

Pri zdravilu Dzuveo je očistek po prvem odmerku pri tipičnem bolniku s telesno maso 78,5 kg in starostjo 47 let 84,2 l/h. Očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je 129,3 l/h. Ključni sočasni spremenljivki očistka sta telesna masa in starost bolnika.

Po enkratnem dajanju zdravila Dzuveo so opazili povprečni razpolovni čas terminalne faze 13,4 ure (razpon od 2,5 do 34,4 ure). Po večkratnem dajanju so opazili daljši povprečni razpolovni čas terminalne faze, 15,7 ure (razpon od 2,4 do 42,7 ure), in sicer zaradi dosežene večje plazemske koncentracije sufentanila po večkratnem odmerjanju in zaradi možnosti za količinsko opredelitev teh koncentracij v daljšem časovnem obdobju.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Pri dajanju zdravila Dzuveo je klinično trajanje analgezije odvisno predvsem od časa, ki je potreben za to, da se plazemska koncentracija sufentanila po prenehanju odmerjanja zmanjša s C_{max} na 50 odstotkov C_{max} (na kontekst občutljiv razpolovni čas ali $CST_{1/2}$), in ne od končnega razpolovnega časa. Po enkratnem odmerku ali večkratnih urnih odmerkih v 12 urah je srednji $CST_{1/2}$ ostal 2,3 ure: trajanje učinka pri sublingvalni poti dajanja je tako pomembno preseglo trajanje učinka, povezano z intravenskim dajanjem sufentanila ($CST_{1/2}$ 0,1 ure). Podobne vrednosti so bile opažene po enkratnem in večkratnem dajanju, kar dokazuje, da obstaja predvidljivo in dosledno trajanje delovanja po večkratnem odmerjanju podjezičnih tablet.

Bolniki so za ohranjanje plazemskih koncentracij sufentanila pri povprečni koncentraciji od 40 do 50 pg/ml po 12 urah zahtevali odmerjanje zdravila Dzuveo, ne da bi bilo to odvisno od starosti ali indeksa telesne mase (ITM) ali blage do zmerne okvare ledvic ali jeter.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri populacijski farmakokinetični analizi plazemskih koncentracij sufentanila po uporabi zdravila Dzuveo se delovanje ledvic ni izkazalo kot pomembna sočasna spremenljivka očistka. Vendar pa je treba zdravilo Dzuveo zaradi omejenega števila bolnikov s proučevano hudo okvaro ledvic pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

V populacijski farmakokinetični analizi zdravila Dzuveo se delovanje jeter ni izkazalo kot pomembna sočasna spremenljivka očistka. Zaradi omejenega števila bolnikov z zmerno do hudo okvaro jeter potencialni učinek okvarjenega delovanja jeter kot sočasne spremenljivke očistka morda še ni bil zaznan. Pri teh bolnikih je zato treba zdravilo Dzuveo uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki za sufentanil pri pediatričnih bolnikih niso na voljo.

Starejše osebe

Z zdravilom Dzuveo niso opravili nobenih posebnih populacijskih študij pri starejših. Za zdravilo Dzuveo se je pri populacijski farmakokinetični analizi pokazal vpliv starosti z 18-odstotnim zmanjšanjem očistka pri starejših (starejših od 65 let).

Učinek ITM na odmerjanje

Populacijska farmakokinetična analiza s telesno maso kot sočasno spremenljivko je pokazala, da so si bolniki z višjim ITM zdravilo odmerjali pogosteje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja so bile izvedene na samcih in samicah podgan. Pri vseh tretiranih skupinah je bila opažena povečana umrljivost.

Po tretiranju samcev so bili ugotovljeni nižji deleži brejosti, kar kaže na možnost škodljivega vpliva na plodnost pri samcih. Pri samicah, ki so prejele velike odmerke, sta bili opaženi pogostejša resorpcija plodov in zmanjšana velikost gnezda, kar kaže na potencial za fetotoksičnost, verjetno zaradi toksičnosti za mater.

Mutagenost

Amesov preskus ni pokazal nobene mutagene aktivnosti sufentanila.

Karcinogenost

Študij kancerogenosti sufentanila niso izvedli.

Lokalna toleranca

S podjezičnimi tabletami sufentanila sta bili izvedeni dve študiji lokalne tolerance v lični vrečki pri hrčku. Na podlagi teh študij je bilo zaključeno, da podjezične tablete sufentanila ne povzročajo lokalnega draženja ali pa ga povzročajo le malo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
kalcijev hidrogenfosfat
hipromeloza
premreženi natrijev karmelozat
indigotin (E132)
stearinska kislina
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in kisikom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Dzuveo je pakirano v polipropilenski aplikator z enkratnim odmerkom, ki je pakiran v vrečici iz poliestrskega filma/LDPE/aluminijeve folije/LDPE z absorbentom kisika.

Zdravilo Dzuveo je na voljo v škatlah po 5 in 10. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodilo za uporabo aplikatorja z enkratnim odmerkom

Izdelek za enkratno uporabo/ni za ponovno uporabo

Ne uporabljajte, če je tesnilo vrečice poškodovano.

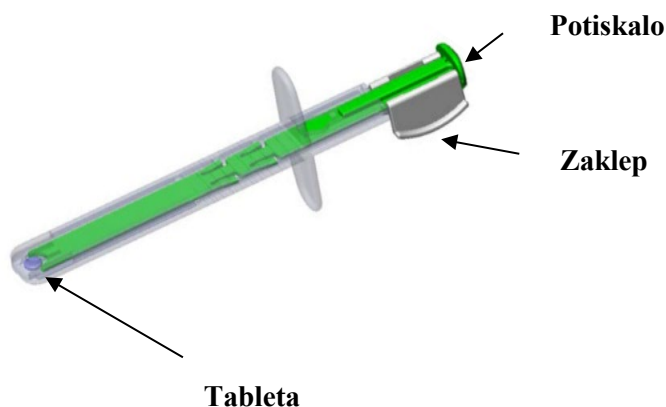
Ne uporabljajte, če je aplikator z enkratnim odmerkom poškodovan.

Bolniku naročite, naj tablet ne žveči in ne pogoltne.

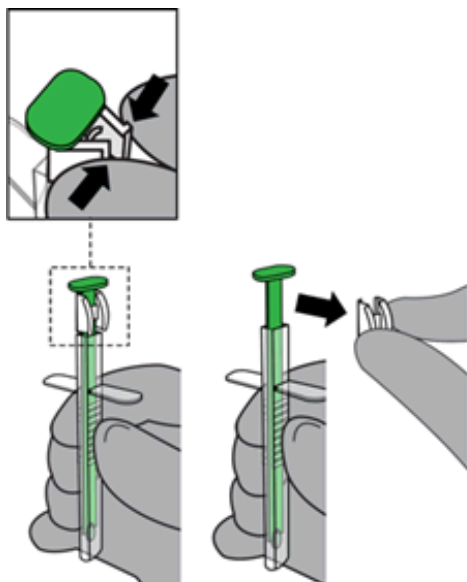
Bolniku naročite, naj vsaj deset minut po prejemu tablete ne je in ne pije ter čim manj govori.

1. Ko bo bolnik pripravljen, da date zdravilo, vrečico odprite tako, da jo raztrgate pri zarezi na vrhu. Vrečica vsebuje en prozoren plastičen aplikator z enkratnim odmerkom z eno tableto modre barve, nameščeno v konici, in absorbent kisika. Absorbent kisika je treba zavreči.

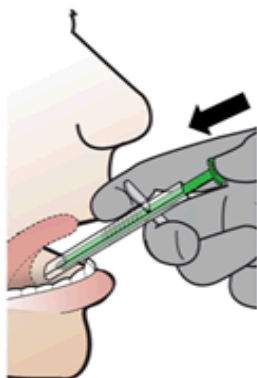
Prikaz vsebine vrečice:



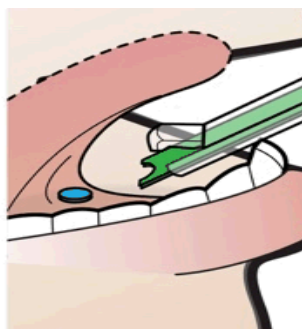
2. Z zelenega potiskala odstranite bel zaklep tako, da stisnete strani drugo ob drugo in zaklep sprostite s potiskala. Zaklep zavržite.



3. Bolniku naročite, naj se, če je mogoče, z jezikom dotakne neba v ustih.
4. Aplikator rahlo naslonite na bolnikove zobe ali ustnice.
5. Konico aplikatorja postavite pod jezik in jo usmerite proti dnu ustne votline.
OPOMBA: Izogibajte se neposrednemu stiku sluznice s konico aplikatorja.



6. Pritisnite zeleno potiskalo, da vstavite tableto v bolnikov podjezični prostor, in se prepričajte, da je tableta nameščena.



Aplikator z enkratnim odmerkom je treba odstraniti skladno s politiko ustanove in lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoire Aguettant

1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25 junij 2018

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Dzuveo na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Dzuveo trži, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci (tj. zdravniki, bolnišnični farmacevti in medicinske sestre), za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/aplicirali zdravilo, prejeli vodnik za zdravstvene delavce, ki opisuje ključne informacije za varno in učinkovito uporabo zdravila Dzuveo, vključno s/z:

- postopkom uporabe pripomočka;
- najkrajšim odmernim intervalom ene podjezične tablete na uro, da se prepreči/zmanjša pomembno ugotovljeno tveganje za depresijo dihanja in pomembno možno tveganje za

preveliko odmerjanje;

- ključno sporočilo, ki ga je treba posredovati bolnikom, o možni depresiji dihanja/prevelikem odmerjanju.
- Podrobna navodila o tem, kako ravnati pri prevelikem odmerjanju/depresiji dihanja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA S PET ALI DESET VREČICAMI

1. IME ZDRAVILA

Dzuveo 30 mikrogramov podjezične tablete
sufentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 30 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 × 1 podjezična tableta v aplikatorju z enkratnim odmerkom
5 × 1 podjezična tableta v aplikatorju z enkratnim odmerkom

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
podjezična uporaba
Za uporabo samo z aplikatorjem z enkratnim odmerkom.
Tablete ne smete žvečiti ali pogoltniti.
Najmanj enourni odmerni interval.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in kisikom.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VREČICA

1. IME ZDRAVILA

Dzuevo 30 mikrogramov podjezična tableta
sufentanil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena podjezična tableta vsebuje 30 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

En aplikator z enkratnim odmerkom, ki vsebuje eno podjezično tableto

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
podjezična uporaba
Za uporabo samo z aplikatorjem z enkratnim odmerkom.
Zdravilo uporabite takoj po odprtju vrečice.
Tablete ne smete žvečiti ali pogoltniti.
Najmanj enourni odmerni interval.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in kisikom.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

APLIKATOR Z ENKRATNIM ODMERKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE

Dzuevo 30 mikrogramov podjezična tableta
sufentanil

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: informacije za uporabnika

Dzuveo 30 mikrogramov podjezična tableta sufentanil

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dzuveo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dzuveo
3. Kako jemati zdravilo Dzuveo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dzuveo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Dzuveo in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Dzuveo je sufentanil, ki spada v skupino močnih protibolečinskih zdravil, imenovanih opioidi.

Sufentanil se uporablja za zdravljenje nenadne zmerne do hude bolečine pri odraslih v medicinsko nadzorovanih okoljih, npr. v bolnišnici.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dzuveo

Zdravila Dzuveo ne uporabljajte

- če ste alergični na sufentanil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate resne težave s pljuči ali dihanjem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Dzuveo se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Pred zdravljenjem povejte zdravniku ali medicinski sestri, če:

- imate katero koli bolezen, ki vpliva na vaše dihanje (npr. astmo, piskanje ali kratko sapo). Ker lahko zdravilo Dzuveo vpliva na vaše dihanje, bo zdravnik ali medicinska sestra med zdravljenjem preverjal vaše dihanje;
- imate poškodbo glave ali možganski tumor;
- imate težave s srcem in obtočili, zlasti počasen srčni utrip, nereden srčni utrip, majhen volumen krvi ali nizek krvni tlak;
- imate zmerne do hude težave z jetri ali hude težave z ledvicami, saj ti organi vplivajo na način, kako vaše telo razgrajuje in izloča to zdravilo;
- imate nenormalno počasno črevesno gibanje;
- imate bolezen žolčnika ali trebušne slinavke;
- ste vi ali kdor koli v vaši družini kdaj zlorabljali alkohol, zdravila na recept ali prepovedane droge oziroma ste bili od njih odvisni („zasvojenost“);
- ste kadilec;
- ste kadarkoli imeli težave z razpoloženjem (depresijo, anksioznost ali osebnostno motnjo) ali ste se pri psihiatru zdravili zaradi drugih duševnih bolezni.

To zdravilo vsebuje sufentanil, ki je opioidno zdravilo. Ponavljajoča se uporaba opioidnih zdravil proti bolečinam lahko povzroči, da zdravilo postane manj učinkovito (ker se navadite nanj). Povzroči lahko tudi odvisnost in zlorabo, kar lahko ima za posledico smrtno nevarno preveliko odmerjanje. Če vas skrbi, da boste postali odvisni od zdravila Dzuveo, se morate posvetovati z zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom, MEDTEM KO uporabljate zdravilo Dzuveo, če:

- imate bolečino ali zvečano občutljivost na bolečino (hiperalgezijo), ki se ne odziva na večje odmerke zdravila, ki vam jih predpiše zdravnik.

Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Dzuveo:

Motnje dihanja, povezane s spanjem

- zdravilo Dzuveo lahko povzroči motnje dihanja, povezane s spanjem, kot sta spalna apneja (prekinitve dihanja med spanjem) in hipoksemija, povezana s spanjem (nizka raven kisika v krvi). Simptomi lahko vključujejo prekinitve dihanja med spanjem, nočno prebujanje zaradi pomanjkanja sape, težave pri spanju ali čezmerno zaspanost čez dan. Če opazite te simptome ali jih pri vas opazi druga oseba, se obrnite na zdravnika. Zdravnik lahko razmisli o zmanjšanju odmerka.

Otroci in mladostniki

Zdravila Dzuveo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Dzuveo

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zlasti povejte zdravniku, če jemljete kaj od naslednjega:

- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb; to zdravilo lahko vpliva na to, kako vaše telo razgrajuje sufentanil;
- katero koli zdravilo, ki bi lahko povzročilo zaspanost (deluje sedativno), npr. uspavalne tablete, zdravila za zdravljenje tesnobe (npr. benzodiazepini), pomirjevala ali druga opioidna zdravila, saj lahko povečajo tveganje za resne težave z dihanjem, komo in so lahko življenje ogrožajoče;
- Zdravila za zdravljenje depresije, imenovana zaviralci monoaminooksidaze (MAOI). Ta zdravila se ne smejo jemati 2 tedna pred začetkom jemanja zdravila Dzuveo in sočasno z njim.
- Zdravila za zdravljenje depresije, imenovana selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI). Teh zdravil ni priporočljivo jemati sočasno z zdravilom Dzuveo.
- Zdravila za zdravljenje epilepsije, bolečine v živcih ali anksioznosti (gabapentin in pregabalin), saj lahko njihovo jemanje poveča tveganje za preveliko odmerjanje opioidov ter respiratorno depresijo in je lahko življenjsko nevarno.
- druga zdravila, ki se tudi jemljejo podjezično (vstavijo pod jezik, kjer se raztopijo), ali ki učinkujejo v ustih (npr. nistatin, tekočina ali pastile, ki jih držite v ustih za zdravljenje glivičnih okužb), saj učinka na zdravilo Dzuveo niso proučevali;
- redno predpisovano opioidno zdravilo (npr. morfin, kodein, fentanil, hidromorfon, oksikodon);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali angine pektoris (bolečine v prsnem košu), znana kot zaviralci kalcijevih kanalčkov ali beta blokatorji, npr. diltiazem in nifedipin.

Dzuveo z alkoholom

Med uporabo zdravila Dzuveo ne pijte alkohola. Zdravilo lahko poveča tveganje za pojav hudih težav z dihanjem.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Dzuveo se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Zdravilo Dzuveo prehaja v materino mleko in lahko povzroči neželene učinke pri dojenih otrocih. Med jemanjem zdravila Dzuveo dojenje ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Dzuveo vpliva na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, saj lahko povzroči zaspanost, omotico ali motnje vida. Če se pri vas med zdravljenjem s sufentanilom ali po njem pojavi kateri koli od teh simptomov, ne smete voziti ali upravljati strojev. Voziti in upravljate stroje smete samo, če je od zadnjega odmerka zdravila Dzuveo minilo dovolj časa.

Zdravilo Dzuveo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Dzuveo

To zdravilo vam mora dati zdravnik ali medicinska sestra z uporabo naprave za dajanje v enkratnem odmerku. Tega zdravila si ne boste dali sami.

Zdravilo Dzuveo se uporablja le v medicinsko nadzorovanem okolju, npr. v bolnišnici. Predpiše ga lahko samo zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo močnih protibolečinskih zdravil, kakršno je sufentanil, in pozna učinke, ki jih ima to lahko na vas, zlasti na vaše dihanje (glejte poglavje Opozorila in previdnostni ukrepi zgoraj).

Priporočeni odmerek je največ ena 30-mikrogramska podjezična tableta na uro. Podjezično tableto vam bo z uporabo aplikatorja za enkratno uporabo z enkratnim odmerkom dal zdravstveni delavec. Aplikator bo zdravstvenemu delavcu v pomoč pri postavitvi ene tablete pod vaš jezik. Tablete se pod jezikom raztopijo in jih ne smete žvečiti ali pogoltniti, saj tableta ni učinkovita za lajšanje bolečin, razen če se lahko raztopi pod jezikom. Deset minut po vsakem odmerku ne smete jesti ali piti in morate čim manj govoriti.

Po prejemu odmerka ne boste dobili drugega odmerka najmanj eno uro. Največji odmerek je 720 mikrogramov (24 tablet na dan).

Zdravila Dzuveo se ne sme uporabljati dlje kot 48 ur.

Po zdravljenju bo medicinsko osebje aplikator ustrezno odstranilo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Dzuveo, kot bi smeli

Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo hude težave z dihanjem, npr. počasno in plitvo dihanje, izgubo zavesti, zelo nizek krvni tlak, kolaps in togost mišic. Če se začnejo pojavljati ti simptomi, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinki so hude težave z dihanjem, npr. počasno in plitvo dihanje, ki lahko privedejo celo do prenehanja dihanja.

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

Slabost ali občutek siljenja na bruhanje, bruhanje in na splošno občutek vročine.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- Nezmožnost ali težave s spanjem, občutek tesnobe ali zmedenosti, omotica.
- Glavobol, dremavost, občutek zaspanosti.
- Pospešen srčni utrip, visok krvni tlak, nizek krvni tlak.
- Nizka raven kisika v krvi, občutek bolečine v spodnjem delu žrela, počasno plitvo dihanje.
- Suha usta, napenjanje (vetrovi), zaprtost, prebavne motnje ali refluks.
- Alergijske reakcije, srbenje kože.
- Trzanje mišic in krči.
- Nezmožnost odvajanja urina.
- To zdravilo lahko povzroči tudi spremembe v koncentraciji rdečih krvnih celic, belih krvnih celic, kalcija, albumina, kalija in natrija v krvi, ki jih je mogoče prepoznati samo s preiskavo krvi. Če vam bodo preiskali kri, poskrbite, da bo zdravnik vedel, da jemljete to zdravilo.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- Vnetje pljuč, rdeče in vneto oko, vnetje žrela.
- Maščobne kepice pod kožo.
- Nezmožnost uravnavanja krvnega sladkorja (sladkorna bolezen), zvišana raven holesterola.
- Občutek nemira, pomanjkanje zanimanja ali čustev, pomanjkanje energije, dezorientiranost, občutek vznemirjenosti, halucinacije ali videnje stvari, ki jih ni, živčnost.
- Težave pri usklajevanju mišičnih gibov, mišični krči, tresavica ali pretirano tresenje, pretirani refleksni odzivi, pekočina, občutek omedlevice, nenormalen občutek na koži (ščemenje, mravljinčenje), omrtvičenost na splošno, utrujenost, pozabljivost, migrena, tenzijski glavobol.
- Motnje vida, bolečina v očesu.
- Zmanjšana srčna frekvenca, nereden srčni utrip, angina pectoris ali drugo neugodje v prsnem košu.
- Visok ali nizek krvni tlak po vstajanju, pordelost kože.
- Počasno ali oteženo dihanje (tudi med spanjem), krvavitev iz nosu, kolcanje.
- Bolečina v prsnem košu in težave pri dihanju, ki jih povzroča krvni strdek v pljučih, tekočina v pljučih, piskanje.
- Driska, bruhanje ali spahovanje, vnetje želodčne sluznice ali gastritis, napenjanje, kislinski refluks, vzdigovanje, bolečina v želodcu ali neprijeten občutek v želodcu.
- Pojav mehurjev, čezmerno potenje, izpuščaji, suha koža, odrevenelost ust ali obraza.
- Bolečina v hrbtu, prsnem košu ali drugem delu telesa, bolečina v udih.
- Težave pri odvajanju vode, močan vonj urina, bolečine pri uriniranju, odpoved ledvic.
- Otekline, neprijeten občutek v prsnem košu, mrzlica in oslabelost (pomanjkanje energije).

To zdravilo lahko povzroči tudi spremembe v koncentraciji trombocitov (ki pomagajo pri strjevanju krvi), magnezija, beljakovin, sladkorja, maščob, fosfatov in plazme v krvi, kar je mogoče prepoznati samo s preiskavo krvi. Če vam bodo preiskali kri, poskrbite, da bo zdravnik vedel, da jemljete to zdravilo.

Pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- Hude alergijske reakcije, (anafilaktični šok), konvulzije (epileptični krči), koma, majhne zenice, rdečina kože.
- Odtegnitveni sindrom, ki lahko vključuje simptome, kot so vznemirjenost, tesnoba, bolečine v mišicah, nespečnost in zehanje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Dzuveo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravnik ali medicinska sestra bo poskrbel, da:

- se to zdravilo ne bo uporabljalo po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca;
- bo zdravilo shranjeno v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in kisikom;
- se to zdravilo ne bo uporabljalo, če bodo vidni znaki kvarjenja.

Zdravila ne smete zavreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Vse odpadke bo skladno s politikami bolnišnice zavrzel zdravstveni delavec. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Dzuveo

- Učinkovina je sufentanil. Ena podjezična tableta vsebuje 30 mikrogramov sufentanila (v obliki citrata).
- Druge sestavine so manitol (E421), dikalcijev fosfat, hipromeloza, premreženi natrijev karmelozat, indigotin (E132), stearinska kislina in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Dzuveo in vsebina pakiranja

Dzuveo je modra podjezična tableta z ravnima ploskvama in okroglimi robovi. Meri 3 mm in je zaprta v aplikatorju za enkratni odmerek (označen z [sublingual tablet]). Aplikator, v katerem je tableta, je zaprt v vrečici.

Vsaka vrečica vsebuje en aplikator in eno 30-mikrogramsko tableto sufentanila. Vsako pakiranje vsebuje pet ali deset vrečic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodilo za uporabo aplikatorja z enkratnim odmerkom

Izdelek za enkratno uporabo/ni za ponovno uporabo.

Ne uporabljajte, če je tesnilo vrečice poškodovano.

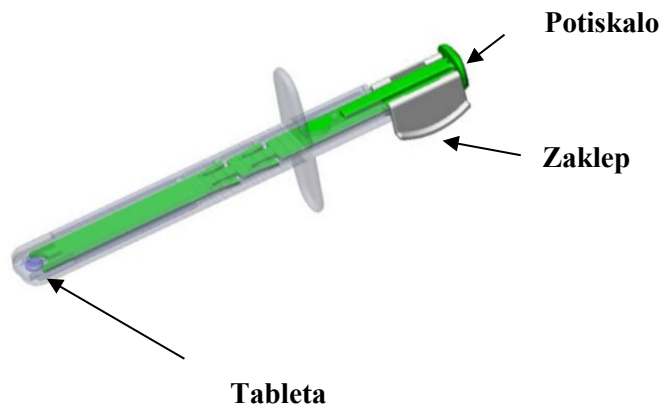
Ne uporabljajte, če je aplikator z enkratnim odmerkom poškodovan.

Bolniku naročite, naj tablet ne žveči in ne pogoltne.

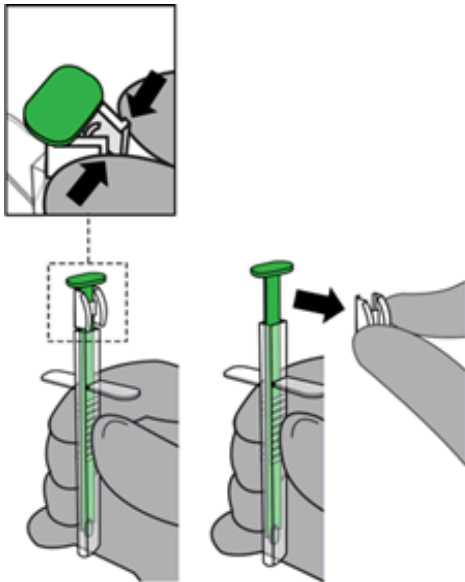
Bolniku naročite, naj vsaj deset minut po prejemu tablete ne je in ne pije ter čim manj govori.

1. Ko bo bolnik pripravljen, da date zdravilo, vrečico odprite tako, da jo raztrgate pri zarezi na vrhu. Vrečica vsebuje en prozoren plastičen aplikator z enkratnim odmerkom z eno tableto modre barve, nameščeno v konici, in absorbent kisika. Absorbent kisika je treba zavreči.

Prikaz vsebine vrečice:

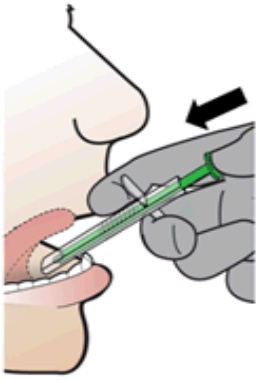


2. Z zelenega potiskala odstranite bel zaklep tako, da stisnete strani drugo ob drugo in zaklep sprostite s potiskala. Zaklep zavržite.

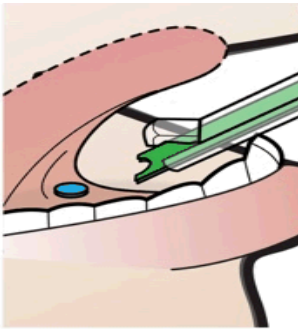


3. Bolniku naročite, naj se, če je mogoče, z jezikom dotakne neba v ustih.
4. Aplikator rahlo naslonite na bolnikove zobe ali ustnice.
5. Konico aplikatorja postavite pod jezik in jo usmerite proti dnu ustne votline.

OPOMBA: Izogibajte se neposrednemu stiku sluznice s konico aplikatorja.



6. Pritisnite zeleno potiskalo, da vstavite tableto v bolnikov podjezični prostor, in se prepričajte, da je tableta nameščena.



Aplikator z enkratnim odmerkom je treba odstraniti skladno s politiko ustanove in lokalnimi zahtevami.