ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dzuveo 30 microgrammi compresse sublinguali

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa sublinguale contiene 30 microgrammi di sufentanil (come citrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa sublinguale.

Compressa di colore blu, con superficie piatta e bordi arrotondati e un diametro di 3 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dzuveo è indicato nei pazienti adulti per la gestione del dolore acuto da moderato a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dzuveo deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario in ambiente sotto stretto controllo medico. Un ambiente simile deve essere dotato di attrezzature e di personale adeguatamente formato a individuare e a gestire l'ipoventilazione, oltre ad avere a disposizione ossigeno supplementare e antagonisti degli oppioidi, quali il naloxone. Dzuveo deve essere prescritto e somministrato esclusivamente da operatori sanitari esperti nella gestione della terapia con oppioidi, in particolare delle reazioni avverse agli oppioidi, quali la depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Dzuveo è fornito in un applicatore monodose monouso, che deve essere somministrato da un operatore sanitario a seconda delle necessità del singolo paziente, ma non più di una volta ogni ora, fino a una dose massima di 720 microgrammi/giorno. I pazienti con dolore di maggiore intensità dopo un'ora dall'inizio del trattamento con sufentanil necessitavano di un più frequente ridosaggio, rispetto ai pazienti con valori inferiori di intensità del dolore, dopo un'ora.

Dzuveo non deve essere utilizzato per più di 48 ore.

Anziani
Non è necessario alcun adeguamento specifico della dose per i pazienti anziani. Tuttavia, tali pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione al fine di rilevare reazioni avverse a sufentanil (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica o renale
In pazienti con compromissione epatica da moderata a grave o con compromissione renale grave, sufentanil deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di sufentanil non sono state determinate. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso sublinguale.

Dzuveo deve essere somministrato da un operatore sanitario per mezzo di un applicatore monodose monouso (vedere paragrafo 6.6). L'applicatore è utilizzato come ausilio per l'inserimento, in modo che l'operatore sanitario possa posizionare la compressa sotto la lingua, quando necessario, su richiesta del paziente, con un intervallo minimo di un'ora tra le dosi.

La compressa sublinguale dispensata deve essere disciolta sotto la lingua e non deve essere masticata, né ingoiata. Se la compressa viene ingoiata, la biodisponibilità orale di Dzuveo è pari soltanto al 9%, da cui deriva quindi un dosaggio subterapeutico. I pazienti non devono né mangiare, né bere e devono evitare di parlare per 10 minuti dopo ogni dose di sufentanil 30 microgrammi, compressa sublinguale. In caso di eccessiva secchezza della bocca, ai pazienti possono essere dati dei cubetti di ghiaccio. Alcuni eccipienti insolubili della compressa possono rimanere nella bocca dopo la sua completa dissoluzione; ciò è normale e non indica mancanza di assorbimento di sufentanil dalla compressa.

Per le istruzioni sul modo di usare la compressa sublinguale di Dzuveo e dell'applicatore, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Depressione respiratoria significativa o compromissione polmonare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Depressione respiratoria

Sufentanil può causare depressione respiratoria di grado/gravità correlati alla dose. Gli effetti respiratori di sufentanil devono essere valutati tramite monitoraggio clinico, ad es., frequenza respiratoria, livello di sedazione e saturazione di ossigeno. I pazienti con compromissione respiratoria o ridotta riserva respiratoria sono a più alto rischio. La depressione respiratoria causata da sufentanil può essere contrastata con gli antagonisti degli oppioidi. Qualora la depressione respiratoria dovesse durare più a lungo dell'effetto dell'antagonista, può essere necessario ripetere la somministrazione dell'antagonista (vedere paragrafo 4.9).

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi quali benzodiazepine o medicinali correlati

L'uso concomitante di sufentanil e di medicinali sedativi, quali benzodiazepine o medicinali correlati, può provocare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative o ai casi in cui sufentanil è utilizzato in situazioni d'emergenza.

Pressione intracranica

Sufentanil deve essere usato con cautela nei pazienti particolarmente sensibili agli effetti cerebrali della ritenzione di CO_2, ad es., pazienti che manifestano un aumento della pressione intracranica o un deterioramento dello stato di coscienza. Sufentanil può occultare il decorso clinico dei pazienti con traumatismo al capo e deve essere usato con cautela nei pazienti con tumori cerebrali.

Effetti cardiovascolari

Sufentanil può causare bradicardia. Pertanto, deve essere usato con cautela nei pazienti con bradiaritmia pregressa o preesistente.

Sufentanil può causare ipotensione, specialmente nei pazienti ipovolemici. Devono essere prese misure adeguate per mantenere una pressione arteriosa stabile.

Funzionalità renale o epatica compromessa

Sufentanil viene metabolizzato principalmente a livello epatico ed escreto nell'urina e nelle feci. La durata dell'attività può risultare prolungata nei pazienti con grave compromissione renale ed epatica. I dati disponibili sull'uso di sufentanil in tali pazienti sono solo limitati. I pazienti con compromissione epatica da moderata a grave o con compromissione renale grave devono essere monitorati attentamente per individuare l'eventuale insorgenza di sintomi da sovradosaggio di sufentanil (vedere paragrafo 4.9).

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

In seguito a somministrazione ripetuta di oppioidi possono svilupparsi tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD - *opioide use disorder*).
L'abuso o l'uso improprio intenzionale di Dzuveo può portare a un sovradosaggio e/o al decesso. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (compreso il disturbo da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o nei pazienti con anamnesi personale di altri disturbi della salute mentale (ad esempio depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).
I pazienti dovranno essere monitorati per rilevare segni di comportamento di ricerca compulsiva di sostanze(ad es. richieste troppo anticipate di una nuova fornitura). Ciò include la revisione degli oppioidi e dei farmaci psicoattivi (come benzodiazepine) concomitanti. Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si consiglia di prendere in considerazione il consulto con uno specialista delle dipendenze.

Effetti gastrointestinali

In quanto agonista del recettore μ degli oppioidi, sufentanil può rallentare la motilità gastrointestinale. Pertanto, Dzuveo deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di ileo.

In quanto agonista del recettore μ degli oppioidi, sufentanil può causare spasmi dello sfintere di Oddi. Pertanto, Dzuveo deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia delle vie biliari, inclusa la pancreatite acuta.

Iperalgesia indotta da oppioidi

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di sufentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Potrebbe essere indicata una riduzione della dose o la sospensione/revisione del trattamento con sufentanil.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno, incluse apnea centrale nel sonno (Central Sleep Apnoea, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, bisogna prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazione con l'enzima citocromo P450-3A4

Sufentanil viene metabolizzato, nell'uomo, principalmente dall'enzima citocromo P450-3A4. Il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, può aumentare significativamente l'esposizione sistemica a sufentanil sublinguale (aumento dei livelli plasmatici massimi [Cmax] del 19%, aumento dell'esposizione globale al principio attivo [AUC] del 77%) e prolungare fino al 41% il tempo necessario a raggiungere la concentrazione massima. Non è possibile escludere effetti simili con altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad es., itraconazolo, ritonavir). Qualsiasi variazione in termini di efficacia/tollerabilità associata all'aumento dell'esposizione sarebbe, nella pratica, compensata da un aumento dell'intervallo di tempo fra le dosi (vedere paragrafo 4.2).

Interazione con calcio-antagonisti e/o beta-bloccanti

Con sufentanil, l'incidenza e il grado di bradicardia e di ipotensione possono essere maggiori nei pazienti in terapia cronica con calcio-antagonisti e/o beta-bloccanti.

Nel caso di pazienti in terapia concomitante con questi medicinali, occorre agire con cautela e monitorare attentamente tali soggetti.

Depressori del sistema nervoso centrale (SNC)

L'uso concomitante di depressori del SNC, inclusi barbiturici, benzodiazepine, neurolettici e altri oppioidi, gas alogenati o altri depressori non selettivi del SNC (ad es., alcol), può incrementare la depressione respiratoria.
L'uso concomitante di oppioidi e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) aumenta il rischio di sovradosaggio di oppioidi, depressione respiratoria e decesso.

Quando si prende in considerazione l'uso di sufentanil in un paziente che assume un depressore del SNC, occorre valutare la durata dell'uso del depressore del SNC e la risposta del paziente, compreso il grado di tolleranza sviluppato alla depressione del SNC. Qualora si decida di iniziare il trattamento con sufentanil, si deve strettamente monitorare il paziente e valutare l'opportunità di somministrare una dose inferiore del concomitante depressore del SNC.

Agenti serotoninergici

La somministrazione concomitante di sufentanil con un agente serotoninergico, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (*Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) o gli inibitori delle monoaminossidasi (*Monoamine Oxidase Inhibitors*, MAOI), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente fatale. Gli inibitori delle monoaminossidasi non devono essere assunti nelle 2 settimane precedenti o in concomitanza con l'assunzione di Dzuveo.

Altro

L'interazione con altri prodotti somministrati per via sublinguale, o con prodotti volti a diluire/determinare un effetto nella cavità orale, non è stata valutata; occorre pertanto evitare la somministrazione simultanea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono, o sono disponibili in numero limitato, dati relativi all'uso di sufentanil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sufentanil non deve essere usato in gravidanza perché attraversa la placenta e, nel feto, il centro del respiro è sensibile agli oppioidi. Se sufentanil viene somministrato alla madre durante tale periodo,

deve essere prontamente disponibile un antidoto per il bambino. A seguito di un trattamento di lungo periodo, sufentanil potrebbe causare sintomi da astinenza nel neonato.
Sufentanil non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non fanno uso di misure contraccettive.

Allattamento

Sufentanil è escreto nel latte materno in quantità tali per cui sono probabili effetti su neonati/lattanti. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con sufentanil, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di sufentanil sulla fertilità. Studi su ratti hanno rivelato una ridotta fertilità e una maggiore mortalità dell'embrione (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sufentanil influisce notevolmente sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. I pazienti dovranno essere informati di non guidare, né usare macchinari, se manifestano sonnolenza, capogiro o disturbo visivo quando assumono sufentanil o dopo il trattamento. I pazienti possono guidare veicoli e usare macchinari solo se è trascorso un periodo di tempo sufficiente dall'ultima somministrazione di sufentanil.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici con sufentanil, la reazione avversa più grave con sufentanil è stata la depressione respiratoria, verificatasi con un tasso dello 0,6%.

Con medicinali contenenti sufentanil, le reazioni avverse più frequentemente segnalate, osservate in studi clinici e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono state nausea, vomito e piressia (≥1/10 pazienti) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Con altri medicinali contenenti sufentanil, le reazioni avverse individuate in studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono riassunte nella tabella di seguito riportata. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune	≥1/10
Comune	≥1/100, <1/10
Non comune	≥1/1 000, <1/100
Raro	≥1/10 000, <1/1 000
Molto raro	<1/10 000
non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni			Bronchite Congiuntivite infettiva Faringite	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi) Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Leucocitosi	Lipoma Trombocitopenia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipocalcemia Ipoalbuminemia Ipokaliemia Iponatremia	Ipomagnesiemia Ipoproteinemia Iperkaliemia Diabete mellito Iperglicemia Iperlipidemia Ipofosfatemia Ipovolemia	
Disturbi psichiatrici		Insonnia Ansia Stato confusionale	Agitazione Apatia Disturbo di conversione Disorientamento Umore euforico Allucinazioni Alterazioni dello stato mentale Nervosismo	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro Sonnolenza Sedazione	Tremore Atassia Distonia Iperreflessia Tremore Sensazione di bruciore Presincope Parestesia Ipoestesia Letargia Compromissione della memoria Emicrania Cefalea muscotensiva	Convulsioni Coma
Patologie dell'occhio			Dolore oculare Disturbo visivo	Miosi
Patologie cardiache		Tachicardia Tachicardia sinusale	Bradicardia Angina pectoris Fibrillazione atriale Extrasistoli ventricolari	
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione	Ipertensione ortostatica Rossore Ipotensione diastolica Ipotensione ortostatica	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Ipossia Dolore faringolaringeo Depressione respiratoria	Bradipnea Epistassi Singhiozzo Apnea Atelettasia Ipoventilazione Embolia polmonare Edema polmonare Sofferenza respiratoria Insufficienza respiratoria Respiro sibilante	Arresto respiratorio
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Stipsi Dispepsia Flatulenza Bocca secca	Diarrea Eruttazione Conati di vomito Fastidio addominale Distensione addominale Dolore addominale superiore Fastidio epigastrico Gastrite Malattia da reflusso gastroesofageo Ipoestesia orale	
Patologie epatobiliari			Iperbilirubinemia	Eritema
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito	Iperidrosi Ipoestesia facciale Prurito generalizzato Vescicole Eruzione cutanea Cute secca	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Dolore dorsale	
Patologie renali e urinarie		Ritenzione di urina	Esitazione minzionale Oliguria Insufficienza renale Dolore alle vie urinarie	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia		Sensazione di caldo Stanchezza Astenia Brividi Tumefazione locale Dolore toracico non cardiaco Fastidio al torace	Sindrome di astinenza da sostanza d'abuso
Esami diagnostici		Saturazione di ossigeno diminuita Temperatura corporea aumentata	Pressione arteriosa aumentata Frequenza respiratoria diminuita Glucosio ematico aumentato Bilirubina ematica aumentata Produzione di urina diminuita Aspartato aminotransferasi aumentata Urea ematica aumentata Onda T dell'elettrocardiogramma anormale Elettrocardiogramma anormale Enzimi epatico aumentato Prova di funzionalità epatica anormale	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Anemia postoperatoria	Nausea procedurale Ileo post-operatorio Vomito procedurale Complicazione di stoma gastrointestinale Dolore procedurale	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Il sovradosaggio di sufentanil si manifesta con una amplificazione dei suoi effetti farmacologici. In base alla sensibilità individuale, il quadro clinico è determinato dal grado di depressione respiratoria. Quest'ultima può variare in un intervallo che va dalla ipoventilazione all'arresto respiratorio. Possono verificarsi altri sintomi, quali perdita di coscienza, coma, shock cardiovascolare e rigidità muscolare.

Gestione

La gestione del sovradosaggio da sufentanil deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi dovuti all'agonismo sui recettori μ-oppioidi, inclusa la somministrazione di ossigeno. È necessario prestare attenzione principalmente all'ostruzione delle vie aeree e alla necessità di ventilazione assistita o controllata.

In caso di depressione respiratoria, deve essere somministrato un antagonista degli oppioidi (ad es., naloxone). Questo non esclude altre contromisure più dirette. È necessario tenere conto della più breve durata dell'attività dell'antagonista degli oppioidi rispetto a sufentanil. In tal caso, l'antagonista degli oppioidi può essere somministrato ripetutamente o per via infusionale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, anestetici oppioidi, codice ATC: N01AH03.

Meccanismo d'azione

Sufentanil è un potente oppioide sintetico che si lega in modo altamente selettivo ai recettori μ-oppioidi. Sufentanil agisce come agonista puro sui recettori μ-oppioidi e non induce rilascio di istamina. Tutti gli effetti di sufentanil possono essere immediatamente e completamente bloccati con la somministrazione di un antagonista specifico, come ad es., naloxone.

Effetti farmacodinamici primari

Analgesia

Si ritiene che l'analgesia indotta da sufentanil sia mediata dall'attivazione dei recettori μ-oppioidi principalmente a livello del SNC, alterando i processi che interessano sia la percezione che la risposta al dolore. Nell'uomo la potenza è da 7 a 10 volte maggiore rispetto a fentanil e da 500 a 1.000 volte maggiore rispetto alla morfina (per via orale). L'elevata lipofilia di sufentanil consente la somministrazione per via sublinguale e la rapida insorgenza dell'effetto analgesico.

Effetti farmacodinamici secondari

Depressione respiratoria

Sufentanil può causare depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4) e sopprime inoltre il riflesso della tosse.

Altri effetti a carico del SNC

Dosi elevate di sufentanil, somministrato per via endovenosa, notoriamente, causano rigidità muscolare, probabilmente a seguito di un effetto sulla substantia nigra e sul nucleo striato. L'attività ipnotica può essere dimostrata dalle alterazioni dell'EEG.

Effetti gastrointestinali

La concentrazione plasmatica analgesica di sufentanil può causare nausea e vomito a causa della irritazione della zona di stimolazione chemorecettoriale.

Gli effetti gastrointestinali di sufentanil comprendono riduzione della motilità propulsiva, riduzione della secrezione e aumento del tono muscolare (fino allo spasmo) degli sfinteri del tratto

gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Effetti cardiovascolari

Basse dosi di sufentanil per via endovenosa, associate a una probabile attività vagale (colinergica), causano lieve bradicardia e lieve riduzione della resistenza vascolare sistemica, senza una significativa diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

La stabilità cardiovascolare è un'altra conseguenza degli effetti minimi sul precarico cardiaco, sulla gittata cardiaca e sul consumo miocardico di ossigeno. Non sono stati osservati effetti diretti di sufentanil sulla funzionalità miocardica.

Efficacia e sicurezza clinica

Analgesia
L'efficacia di Dzuveo è stata valutata in 2 studi in doppio cieco, controllati con placebo, condotti su 221 pazienti, con dolore acuto post-operatorio da moderato a severo (intensità del dolore ≥ 4 su una scala da 0 a 10), a seguito di intervento chirurgico addominale (studiato fino a 48 ore) o ortopedico (bunionectomia) (studiato fino a 12 ore). Dei 221 pazienti, 147 hanno ricevuto il trattamento attivo e 74 il placebo. I pazienti erano prevalentemente donne (63%), con età media di 41 anni (fascia di età 18-74 anni), BMI/IMC da 15,8 a 53,5 kg/m^2, in prevalenza bianche (69%) e nere o afroamericane (21%). Per lo studio sulla bunionectomia, l'intensità media (SEM) al basale, a 12 ore, era di 6,48 (0,21) per i pazienti trattati con sufentanil e di 5,98 (0,30) per i pazienti trattati con placebo. Nello studio relativo alla chirurgia addominale, al basale, l'intensità media del dolore era di 5,61 (0,13) per i pazienti trattati con sufentanil e di 5,48 (0,18) per i pazienti trattati con placebo.
In entrambi gli studi, l'*endpoint* di efficacia primario era rappresentato dalla somma della differenza dell'intensità del dolore (SPID), pesata sulla base del tempo, dal valore basale (misurato su una scala di valutazione numerica – NRS – di 11 punti), fino a 12 ore (SPID12). I pazienti trattati con Dzuveo avevano un punteggio medio SPID12 superiore a quello dei pazienti trattati con placebo (25,8 contro 13,1), rispettivamente, nel gruppo sottoposto a chirurgia addominale ($p<0,001$) e (5,93 contro -6,7) nel gruppo sottoposto a bunionectomia ($p=0,005$).
Un'analgesia di soccorso, è stata consentita in entrambi gli studi. Nel gruppo trattato con placebo una percentuale più elevata di pazienti ha necessitato di cure mediche di soccorso a causa dell'inadeguata analgesia (64,8%, 100%; chirurgia addominale, bunionectomia), rispetto al gruppo trattato con sufentanil (27,1%, 70,0%; chirurgia addominale, bunionectomia). L'insorgenza dell'azione analgesica, misurata come differenza di punteggio dell'intensità del dolore rispetto al valore basale, è stato maggiore ($p<0,05$) per sufentanil, rispetto al placebo, entro 15 minuti dalla prima dose nello studio sulla chirurgia addominale e 30 minuti nello studio sulla bunionectomia. Dzuveo è stato considerato semplice da usare dalla maggior parte degli operatori sanitari (>90%).
Nei due studi clinici controllati con placebo, il numero medio di dosi utilizzate nelle prime 6 ore è stato di 2,8 compresse, con dosi meno frequenti nelle 6 ore successive (media di 1,7 compresse). Nell'arco di 24 ore il numero medio di dosi di Dzuveo somministrate è stato di 7,0 (210 microgrammi/giorno). I pazienti con un'intensità del dolore maggiore un'ora dopo l'inizio del trattamento con Dzuveo necessitavano di un ridosaggio più frequente rispetto ai pazienti con punteggi di intensità del dolore inferiori, dopo un'ora.

Depressione respiratoria
Negli studi clinici, in alcuni pazienti, dosi analgesiche di sufentanil hanno provocato effetti depressivi sulla respirazione; tuttavia nessun paziente trattato con Dzuveo ha necessitato dell'uso di un medicinale antagonista degli oppioidi (ad es., naloxone).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione di Dzuveo, la farmacocinetica di sufentanil può essere descritta come un modello a bi-compartimentale con un assorbimento di primo ordine. Questa via di somministrazione

determina una biodisponibilità assoluta maggiore rispetto alla somministrazione per via orale (deglutizione della compressa), evitando il metabolismo intestinale e di primo passaggio epatico, dovuto all'enzima 3A4. Dopo una singola somministrazione sublinguale della compressa di sufentanil, rispetto all'infusione endovenosa della stessa dose di sufentanil, la biodisponibilità assoluta media, in un minuto, è stata del 53%.

In uno studio effettuato su una compressa sublinguale di sufentanil da 15 microgrammi (con la medesima formulazione della compressa da 30 microgrammi), dopo l'assunzione per via orale (deglutizione della compressa), è stata osservata una biodisponibilità considerevolmente inferiore, del 9%,). La somministrazione buccale ha evidenziato una aumentata biodisponibilità, del 78%, quando le compresse erano posizionate davanti agli incisivi inferiori.

Le massime concentrazioni di sufentanil sono raggiunte circa 60 minuti dopo una dose singola; tale intervallo si riduce a circa 40 minuti dopo dosi ripetute, ogni ora. Quando Dzuveo viene somministrato ogni ora, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte dopo 7 dosi.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa di sufentanil, il volume centrale di distribuzione è di circa 14 litri, mentre il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 350 litri.

Biotrasformazione

La biotrasformazione avviene principalmente nel fegato e nell'intestino tenue. Nell'uomo, sufentanil è metabolizzato principalmente dal sistema dell'enzima citocromo P450-3A4 (vedere paragrafo 4.5). Sufentanil è metabolizzato rapidamente in diversi metaboliti inattivi, con *N*-dealchilazione e *O*-dealchilazione ossidativa, quali vie di eliminazione primarie.

Eliminazione

Con Dzuveo, nel paziente tipico di 78,5 kg di peso e 47 anni di età, la clearance della prima dose è di 84,2 L/ora. La clearance allo stato stazionario è di 129,3 L/ora. Per la clearance, il peso e l'età del paziente sono covariate importanti.

Dopo singola somministrazione di Dzuveo, è stata osservata un'emivita terminale media pari a 13,4 ore (intervallo da 2,5 a 34,4 ore). Dopo somministrazioni multiple, è stata osservata un'emivita terminale media più lunga pari a 12,68 ore (intervallo da 5,30 a 26,91 ore), a causa delle più elevate concentrazioni plasmatiche di sufentanil raggiunte dopo dosi ripetute e grazie alla possibilità di quantificare tali concentrazioni in un periodo di tempo maggiore.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Con la somministrazione di Dzuveo, la durata clinica dell'analgesia è determinata in larga misura dal tempo necessario perché la concentrazione plasmatica di sufentanil passi dalla C_{max}, al 50% della C_{max} dopo l'interruzione del dosaggio (emivita influenzata dal contesto o CST½), piuttosto che dall'emivita terminale. Sia dopo una dose singola che dosi multiple orarie oltre le 12 ore, la media della CST½ era rimasta di 2,3 ore: la via di somministrazione sublinguale pertanto estende in modo sostanziale la durata d'azione associata alla somministrazione endovenosa di sufentanil (CST½ di 0,1 ore). Valori di CST½ simili sono stati osservati in seguito a somministrazione singola e ripetuta, dimostrando, dopo dosi multiple della compressa sublinguale, una durata d'azione prevedibile e costante.

I pazienti necessitavano di una dose di Dzuveo per mantenere le concentrazioni medie plasmatiche di sufentanil a valori di 40-50 pg/ml, a 12 ore, senza effetti sulla base dell'età o dell'indice di massa corporea (IMC/BMI), o compromissione renale o epatica da lieve a moderata.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In seguito all'utilizzo di Dzuveo, un'analisi farmacocinetica di popolazione, riguardante le concentrazioni plasmatiche di sufentanil, , non ha individuato la funzionalità renale quale covariata significativa per la clearance. Tuttavia, a causa del numero limitato di pazienti con compromissione renale grave studiati, Dzuveo deve essere usato con cautela in tali soggetti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione per Dzuveo, la funzionalità epatica non è stata identificata quale covariata significativa per la clearance. A causa del limitato numero di pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, un potenziale effetto della disfunzione epatica, come covariata, sulla clearance potrebbe non essere stato rilevato. Pertanto, Dzuveo deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici, non esistono dati di farmacocinetica per sufentanil.

Anziani

Con l'uso di Dzuveo negli anziani, non sono stati condotti studi su popolazioni speciali. Per Dzuveo, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un effetto dato dall'età, con una diminuzione del 18% della clearance nei soggetti anziani (sopra i 65 anni).

Effetto dell'IMC/BMI sul dosaggio

L'analisi farmacocinetica di popolazione, che utilizza il peso come covariata, ha evidenziato che i pazienti con IMC/BMI più elevato, utilizzavano dosi con maggiore frequenza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

In ratti maschi e femmine, sono stati condotti studi sulla fertilità e sul primo sviluppo embrionale. In tutti i gruppi trattati è stata rilevata una maggiore mortalità.

a seguito del trattamento di maschi, sono stati osservati tassi di gravidanza inferiori, il che indica un potenziale effetto avverso sulla fertilità dei maschi. Nelle femmine trattate con dosi elevate, sono stati osservati aumento del riassorbimento dei feti e riduzione delle dimensioni delle cucciolate, il che suggerisce un potenziale di tossicità fetale, dovuta probabilmente alla tossicità sulla madre.

Mutagenicità

Il test di Ames non ha rilevato alcuna attività mutagena di sufentanil.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con sufentanil.

Tolleranza locale

Con sufentanil, compresse sublinguali, sono stati condotti due studi di tolleranza locale sulle tasche delle guance dei criceti. Tali studi hanno permesso di concludere che sufentanil compresse sublinguali ha un potenziale minimo o nullo di irritazione locale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo - E421
Calcio fosfato dibasico
Ipromellosa
Croscarmellosa sodica
Carminio d'indaco - E132
Acido stearico
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'ossigeno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dzuveo è fornito in un applicatore monodose di polipropilene, confezionato in una bustina in pellicola di poliestere/LDPE/pellicola di alluminio/LDPE, con assorbitore di ossigeno.
Dzuveo è disponibile in scatole da 5 e 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso dell'applicatore monodose

Prodotto monouso / Non riutilizzare

Non utilizzare se il sigillo dell'astuccio è danneggiato

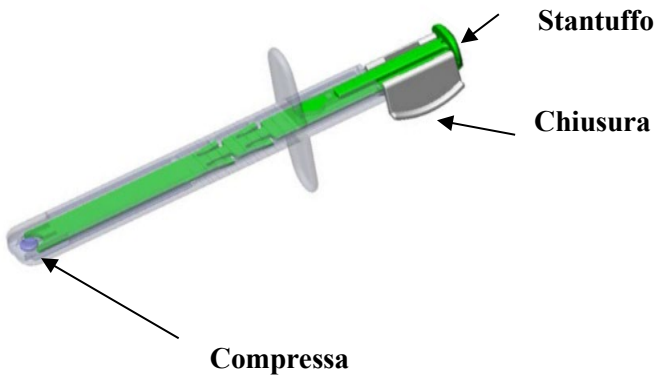
Non utilizzare se l'applicatore monodose è danneggiato

Informare il paziente di non masticare o ingoiare la compressa.

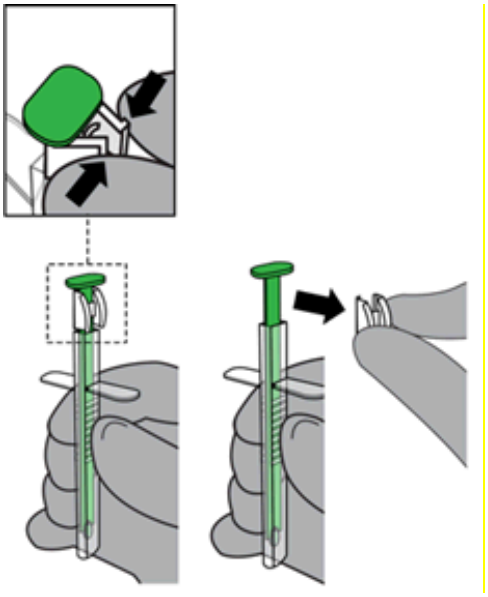
Informare il paziente di non mangiare, né bere, e di evitare di parlare per 10 minuti dopo l'assunzione della compressa.

1. Al momento della somministrazione del medicinale, aprire l'astuccio dentellato con uno strappo lungo la parte superiore. L'astuccio contiene un applicatore monodose di plastica trasparente al cui interno si trova una compressa di colore blu ad una estremità ed una bustina di assorbitore di ossigeno. La bustina contenente l'assorbitore di ossigeno deve essere gettata via.

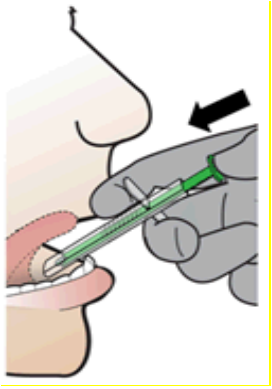
   Il contenuto dell'astuccio è illustrato di seguito:



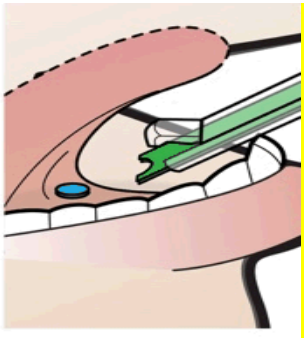
2. Rimuovere la chiusura bianca dallo stantuffo verde premendo contemporaneamente ai lati e staccandola dallo stantuffo. Gettare via la chiusura.



3. Chiedere al paziente di toccare, se possibile, il palato con la lingua.
4. Poggiare leggermente l'applicatore monodose sui denti o sulle labbra del paziente.
5. Posizionare la punta dell'applicatore monodose sotto la lingua e dirigerla verso il pavimento del cavo orale.
   NOTA: evitare il contatto diretto delle mucose con la punta dell'applicatore monouso.



6. Premere lo stantuffo verde per rilasciare la compressa nello spazio sublinguale del paziente e confermare la posizione della compressa.



L'applicatore monodose deve essere smaltito conformemente alle politiche istituzionali e alla normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 giugno 2018
Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

Laboratoire Aguettant
Lieu Dit Chantecaille
07340 Champagne
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Dzuveo in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educazionale, anche con

riferimento ai mezzi di comunicazione, alle modalità di distribuzione e a qualsiasi altro aspetto del programma, con l'autorità nazionale competente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ciascuno Stato membro in cui Dzuveo è commercializzato, tutti gli operatori sanitari (vale a dire medici, farmacisti ospedalieri e infermieri) che potrebbero prescrivere/somministrare il medicinale ricevano una guida per gli operatori sanitari contenente le informazioni essenziali sull'uso sicuro ed efficace di Dzuveo, fra cui:

- le modalità di utilizzo del dispositivo;
- l'intervallo di dosaggio minimo di una compressa sublinguale ogni ora, al fine di prevenire/minimizzare l'importante rischio identificato di depressione respiratoria e l'importante rischio potenziale di sovradosaggio;
- il messaggio chiave da trasmettere durante il colloquio con i pazienti sulla possibile depressione respiratoria/sovradosaggio;
- informazioni dettagliate su come gestire il sovradosaggio/la depressione respiratoria.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE CONTENENTE 5 O 10 CONFEZIONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dzuveo 30 microgrammi compresse sublinguali
sufentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa sublinguale contiene 30 microgrammi di sufentanil (come citrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 x 1 compresse sublinguali in un applicatore monodose.
5 x 1 compresse sublinguali in un applicatore monodose.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso sublinguale.
Usare solo con l'applicatore monodose. Non masticare o ingoiare la compressa. Intervallo di dosaggio minimo di un'ora.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'ossigeno.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dzuveo 30 microgrammi compressa sublinguale
sufentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa sublinguale contiene 30 microgrammi di sufentanil (come citrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 applicatore monodose contenente 1 compressa sublinguale.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso sublinguale.
Usare solo con l'applicatore monodose.
Somministrare il medicinale subito dopo l'apertura dell'astuccio. Non masticare o ingoiare la compressa.
Intervallo di dosaggio minimo di un'ora.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'ossigeno.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

APPLICATORE MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Dzuveo 30 mcg compressa sublinguale
sufentanil

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Dzuveo 30 microgrammi compressa sublinguale
sufentanil

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Dzuveo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Dzuveo
3. Come usare Dzuveo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dzuveo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Dzuveo e a cosa serve

Il principio attivo di Dzuveo è sufentanil, che appartiene ad un gruppo di potenti medicinali contro il dolore chiamati oppioidi.

Sufentanil è usato per trattare il dolore improvviso, da moderato a grave, negli adulti, in ambienti sotto controllo medico, come un ospedale.

2. Cosa deve sapere prima di usare Dzuveo

Non usi Dzuveo
- se è allergico a sufentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha gravi problemi polmonari o respiratori.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Dzuveo. Informi il medico o l'infermiere prima del trattamento se:
- soffre di una condizione che influisce sulla respirazione (ad esempio asma, respiro sibilante o respiro affannoso). Poiché Dzuveo può influire sulla respirazione, il medico o l'infermiere controlleranno la sua respirazione durante il trattamento;
- ha una lesione al capo o un tumore cerebrale;
- ha problemi al cuore e alla circolazione, in particolare se presenta frequenza cardiaca lenta, battito cardiaco irregolare, basso volume ematico o pressione arteriosa bassa;
- ha problemi al fegato, da moderati a gravi, o gravi problemi ai reni, perché questi organi hanno un effetto sul modo in cui l'organismo scompone ed elimina il medicinale;
- ha movimenti intestinali inusualmente lenti;
- ha una malattia della cistifellea o del pancreas;
- lei o un suo familiare ha maisofferto di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali ("dipendenza");
- lei è un fumatore;
- lei ha mai avuto problemi diumore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali.

Questo medicinale contiene sufentanil, che è un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di analgesici oppioidi può ridurre l'efficacia del farmaco (ci si abitua ad esso). Può inoltre portare a dipendenza e abuso, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente letale. Se teme di sviluppare dipendenza daDzuveo, è importante che consulti il medico.

Consulti il medico MENTRE usa Dzuveo se:
- manifesta dolore o aumentata sensibilità al dolore (iperalgesia), che non risponde a un aumento della dose del medicinale come prescritto dal medico.

Cosa occorre sapere prima di assumere Dzuveo:
Disturbi della respirazione correlati al sonno
- Dzuveo può causare disturbi della respirazione correlati al sonno, come apnea nel sonno (pause della respirazione durante il sonno) e ipossiemia correlata al sonno (basso livello di ossigeno nel sangue). I sintomi possono comprendere pause della respirazione durante il sonno, risvegli notturni causati da una mancanza di respiro, difficoltà a mantenere il sonno o eccessiva sonnolenza durante il giorno. Se lei o un'altra persona osserva questi sintomi, contatti il medico. Il medico potrebbe prendere in considerazione una riduzione della dose.

Bambini e adolescenti
Dzuveo non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Dzuveo
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico se sta prendendo uno di questi medicinali:
- ketoconazolo, usato per il trattamento delle infezioni da funghi; questo medicinale può influire sul modo in cui l'organismo scompone sufentanil;
- qualsiasi medicinale che può causare sonnolenza (avere un effetto sedativo), ad esempio, sonniferi, medicinali per l'ansia (ad esempio, benzodiazepine), tranquillanti o altri medicinali oppioidi, perché possono aumentare il rischio di gravi problemi respiratori e coma, e possono letali essere un rischio per la vita;
- Medicinali per il trattamento della depressione conosciuti con il nome di inibitori delle monoaminossidasi (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI). Questi medicinali non devono essere assunti nelle 2 settimane precedenti o in concomitanza con l'assunzione di Dzuveo.
- Medicinali per il trattamento della depressione conosciuti con il nome di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI). Si raccomanda di non usare questi medicinali in concomitanza con Dzuveo.
- Medicinali per il trattamento dell'epilessia, dei dolori ai nervi o dell'ansia (gabapentin e pregabalin), poiché possono aumentare il rischio di sovradosaggio da oppioidi, depressione respiratoria e possono essere pericolosi per la vita
- altri medicinali anch'essi presi per via sublinguale (da posizionare sotto la lingua, dove si disciolgono) o medicinali che hanno un effetto a livello della bocca (ad esempio, nistatina, liquida o in pastiglie, che viene trattenuta in bocca per trattare le infezioni da funghi), poiché l'effetto su Dzuveo non è stato studiato;
- un medicinale oppioide prescritto in maniera regolare (ad esempio, morfina, codeina, fentanil, idromorfone, ossicodone);
- medicinali utilizzati per trattare la pressione sanguigna elevata o l'angina (dolore toracico), noti come bloccanti dei canali del Calcio o betabloccanti, ad esempio, diltiazem e nifedipina.

Dzuveo con alcol
Non beva alcol mentre assume Dzuveo perché può aumentare il rischio di accusare gravi problemi respiratori.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Dzuveo non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Dzuveo passa nel latte materno e può avere effetti sul bambino allattato al seno. L'allattamento al seno va evitato quando prende Dzuveo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Dzuveo altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, perché causa sonnolenza, capogiro o disturbi visivi. Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante o dopo il trattamento con sufentanil, non deve guidare o usare macchinari. Può guidare veicoli e usare macchinari solo se è trascorso un periodo di tempo sufficiente dopo l'ultima dose di Dzuveo.

Dzuveo contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Dzuveo

Questo medicinale deve esserle somministrato da un medico o da un infermiere attraverso l'utilizzo del dispositivo di somministrazione monodose. Non dovrà autosomministrarsi questo medicinale.

Dzuveo è utilizzato solo in ambienti sotto controllo medico, come un ospedale. Viene prescritto solo da medici esperti nell'uso di antidolorifici potenti come sufentanil e che conoscono gli effetti che potrebbe avere su di lei, in particolare sulla respirazione (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni" sopra).

La dose massima raccomandata è di una compressa sublinguale da 30 microgrammi ogni ora. La compressa sublinguale le sarà somministrata da un operatore sanitario attraverso l'applicatore monodose e monouso. L'applicatore aiuterà l'operatore sanitario a posizionare la compressa sotto la lingua. Le compresse si sciolgono sotto la lingua e non devono essere masticate, né ingoiate, perché non sono efficaci per il sollievo dal dolore se non si disciolgono sotto la lingua. Non deve mangiare, né bere e deve parlare il meno possibile per 10 minuti dopo ogni dose.

Dopo che ha ricevuto una dose, non gliene sarà somministrata un'altra per almeno un'ora. La dose massima giornaliera è di 720 microgrammi (24 compresse al giorno).
Dzuveo non deve essere utilizzato per più di 48 ore.
Dopo il trattamento il personale medico smaltirà l'applicatore.

Se usa più Dzuveo di quanto deve
I sintomi del sovradosaggio includono gravi problemi respiratori quali respiro lento e superficiale, perdita di coscienza, pressione arteriosa estremamente bassa, collasso e rigidità muscolare. Se inizia a notare questi sintomi, informi immediatamente un medico o un infermiere.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
I più gravi effetti indesiderati sono gravi problemi respiratori quali respiro lento e superficiale, che possono arrivare a causare il blocco della respirazione.

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti sopra, informi immediatamente il medico

o l'infermiere.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
Nausea o sensazione di malessere, vomito o nausea e generale sensazione di caldo.

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):
- Incapacità o difficoltà a dormire, sensazione di ansia o confusione, capogiro.
- Cefalea, sonnolenza, sensazione di sonnolenza.
- Frequenza cardiaca aumentata, elevata pressione arteriosa, bassa pressione arteriosa.
- Bassi livelli di ossigeno nel sangue, sensazione di dolore alla parte inferiore della gola, respiro lento e superficiale.
- Bocca secca, flatulenza, stitichezza, indigestione o reflusso.
- Reazioni allergiche, sensazione di prurito della pelle.
- Contrazioni e spasmi muscolari.
- Incapacità ad urinare.
- Questo medicinale può anche modificare i livelli di globuli rossi, globuli bianchi, calcio, albumina, potassio e sodio del sangue, che possono essere rilevati soltanto con l'esame del sangue. Se deve sottoporsi a un esame del sangue, comunichi al medico che sta assumendo questo medicinale.

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100):
- Infiammazione polmonare, arrossamento e infiammazione degli occhi, infiammazione della gola.
- Accumuli di grasso sotto la pelle.
- Incapacità di gestire lo zucchero del sangue (diabete), colesterolo aumentato.
- Sensazione di agitazione, mancanza di interesse o di emozioni, mancanza di energia, disorientamento, euforia, allucinazioni o visione di cose inesistenti, nervosismo.
- Problemi nella coordinazione dei movimenti muscolari, contrazioni muscolari, tremore o tremolio eccessivo, riflessi aumentati, sensazione di bruciore, sensazione di svenimento, anomala sensazione sulla pelle (formicolio, sensazione di animaletti striscianti sulla pelle), intorpidimento generale, stanchezza, smemoratezza, emicrania, cefalea muscolotensiva.
- Disturbi della visione, dolore oculare.
- Frequenza cardiaca diminuita, battito cardiaco irregolare, angina o fastidio al torace di altro tipo.
- Pressione arteriosa elevata o bassa mentre si sta in piedi, rossore della pelle.
- Respiro lento o affannoso (anche durante il sonno), sanguinamento nasale, singhiozzi.
- Dolore toracico e difficoltà respiratorie causate da un coagulo di sangue nei polmoni, liquido nei polmoni, respiro sibilante.
- Diarrea, eruttazione, infiammazione della mucosa gastrica o gastrite, stomaco gonfio, reflusso acido, conati di vomito, dolore di stomaco o fastidio allo stomaco.
- Formazione di vescicole, sudorazione eccessiva, eruzione cutanea, pelle secca, intorpidimento della bocca o della faccia.
- Dolore alla schiena, al torace o in altre parti del corpo, dolore agli arti.
- Difficoltà ad urinare, forte odore dell'urina, dolore durante minzione, insufficienza della funzione renale.
- Gonfiore, sensazione di disagio al torace, brividi e debolezza (mancanza di energia).

Questo medicinale può modificare anche i livelli nel sangue di piastrine (che aiutano il sangue a coagulare), magnesio, proteine, zucchero, grassi, fosfati e plasma, che possono essere rilevati soltanto con l'esame del sangue. Se deve sottoporsi a un esame del sangue, comunichi al medico che sta assumendo questo medicinale.

Frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili):
- Reazioni allergiche gravi (shock anafilattico), convulsioni (attacchi), coma, restringimento delle pupille, pelle arrossata.
- Sindrome da astinenza che può includere sintomi quali agitazione, ansia, dolori muscolari, insonnia, sudorazione e sbadigli.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga

al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati, può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Dzuveo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Il medico o il farmacista assicureranno che questo medicinale:

- non sia usato dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese;
- sia conservato nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'ossigeno;
- non venga usato se vi sono segni di deterioramento.

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici. L'operatore sanitario smaltirà i rifiuti conformemente alle politiche ospedaliere. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Dzuveo

- Il principio attivo è sufentanil. Ogni compressa sublinguale contiene 30 microgrammi di sufentanil (come citrato).
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), calcio fosfato dibasico, ipromellosa, croscarmellosa sodica, carminio d'indaco (E132), acido stearico e magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Dzuveo e contenuto della confezione
Dzuveo è una compressa sublinguale di colore blu con superficie piatta e bordi arrotondati. Ha un diametro di 3 mm ed è contenuta in un applicatore monodose (etichettato [sublingual tablet]). L'applicatore, contenente la compressa, è racchiuso in un astuccio.

Ogni astuccio contiene un applicatore e una compressa di sufentanil da 30 microgrammi. Ogni confezione contiene 5 o 10 astucci.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

Produttore
Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

Laboratoire Aguettant
Lieu Dit Chantecaille
07340 Champagne
Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

<---------->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso dell'applicatore monodose

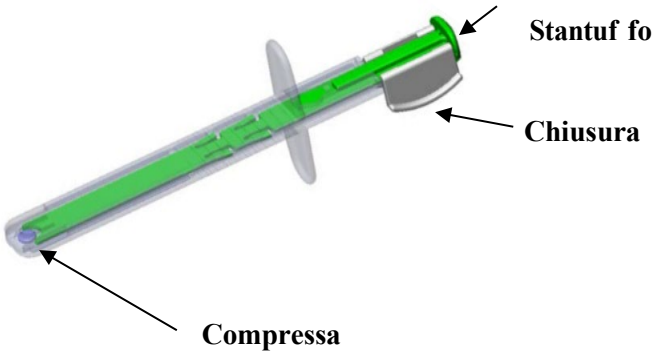
Prodotto monouso / Non riutilizzare.

Non utilizzare se il sigillo dell'astuccio è danneggiato. Non utilizzare se l'applicatore monodose è danneggiato.
Informare il paziente di non masticare né ingoiare la compressa.

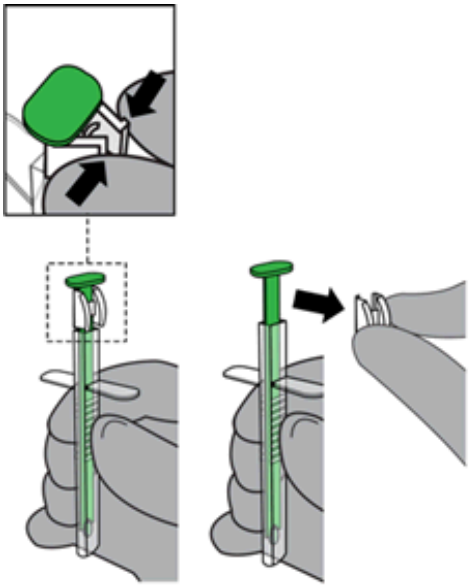
Informare il paziente di non mangiare, né bere, e di evitare di parlare per 10 minuti dopo l'assunzione della compressa.

1. Al momento della somministrazione del medicinale, aprire l'astuccio dentellato con uno strappo lungo la parte superiore. L'astuccio contiene un applicatore monodose di plastica trasparente al cui interno si trova un'unica compressa di colore blu all'estremità e una bustina di assorbitore di ossigeno. La bustina di assorbitore di ossigeno deve essere gettata via.

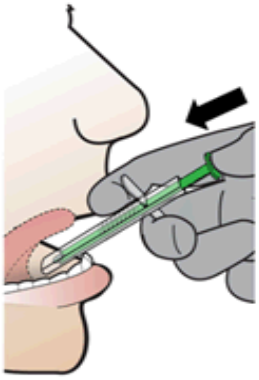
   Il contenuto dell'astuccio è illustrato di seguito:



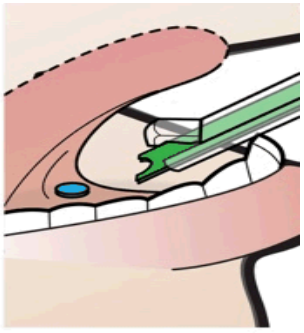
2. Rimuovere la chiusura bianca dallo stantuffo verde, premendo contemporaneamente ai lati insieme e staccandola dallo stantuffo. Gettare via la chiusura.



3. Chiedere al paziente di toccare, se possibile, il palato con la lingua,.
4. Poggiare leggermente l'applicatore monodose sui denti o sulle labbra del paziente.
5. Posizionare la punta dell'applicatore monodose sotto la lingua e dirigerla verso il pavimento del cavo orale.
   NOTA: evitare il contatto diretto delle mucose con la punta dell'applicatore monouso.



6. Premere lo stantuffo verde per rilasciare la compressa nello spazio sublinguale del paziente e confermare la posizione della compressa.



L'applicatore monodose deve essere smaltito conformemente alle politiche istituzionali e alle normative locali.