



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dzuevo® 30 Mikrogramm Sublingualtablette

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sublingualtablette enthält 30 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Blaue, flache Tablette mit abgerundeten Kanten und einem Durchmesser von 3 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Dzuevo® ist angezeigt zur Behandlung von akuten mäßig starken bis starken Schmerzen bei erwachsenen Patienten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dzuevo® darf nur von medizinischem Fachpersonal in einer medizinisch überwachten Umgebung angewendet werden. Eine medizinisch überwachte Umgebung muss über entsprechende Ausrüstung und geschultes Personal verfügen, um Hypoventilation erkennen und behandeln zu können; eine zusätzliche Sauerstoffversorgung sowie Opioidantagonisten wie Naloxon müssen zur Verfügung stehen. Dzuevo® darf ausschließlich von Ärzten verordnet und angewendet werden, die Erfahrung in der Anwendung einer Opioidtherapie und insbesondere mit opioidbedingten Nebenwirkungen, wie Atemdepression, haben (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Dzuevo® liegt in einem Einweg-Einzeldosis-Applikator vor. Es wird von medizinischem Fachpersonal je nach Bedarf des jeweiligen Patienten, jedoch höchstens einmal pro Stunde gegeben, woraus sich eine Höchstdosis von 720 Mikrogramm/Tag ergibt. Patienten mit einer höheren Schmerzintensität eine Stunde nach Einleitung der Behandlung mit Sufentanil benötigten eine häufigere erneute Dosierung als Patienten mit niedrigeren Schmerzintensitäts-Scores nach einer Stunde.

Dzuevo® sollte nicht länger als 48 Stunden angewendet werden.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich. Ältere Patienten sollten jedoch engmaschig im Hinblick auf Nebenwirkungen von Sufentanil beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Sufentanil sollte bei Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sufentanil bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Nur zur sublingualen Anwendung.

Dzuevo® darf nur von medizinischem Fachpersonal mithilfe eines Einweg-Einzeldosis-Applikators angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Der Applikator dient als Hilfsmittel für das medizinische Fachpersonal, um die Tablette nach Bedarf auf Wunsch des Patienten unter dessen Zunge zu legen. Ein Mindestabstand von 1 Stunde zwischen den Dosen ist einzuhalten.

Die abgegebene Sublingualtablette soll sich unter der Zunge auflösen und darf nicht gekaut oder geschluckt werden. Wenn die Tablette geschluckt wird, beträgt die orale Bioverfügbarkeit von Sufentanil lediglich 9 %, was in einer subtherapeutischen Dosis resultieren würde. Die Patienten sollten nach jeder Dosis einer Sufentanil 30 Mikrogramm Sublingualtablette 10 Minuten lang nichts essen oder trinken und so wenig wie möglich sprechen. Bei übermäßiger Mundtrockenheit können den Patienten Eiswürfel gegeben werden. Einige nicht lösliche sonstige Bestandteile der Tablette können nach vollständiger Auflösung im Mund zurückbleiben; dies ist normal und weist nicht auf eine mangelnde Aufnahme von Sufentanil aus der Tablette hin.

Hinweise zur Handhabung der Dzuevo®-Sublingualtablette und des Applikators, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Erhebliche Atemdepression oder Einschränkung der Lungenfunktion.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Atemdepression

Sufentanil kann zu einer Atemdepression führen, deren Schweregrad dosisabhängig ist. Die Auswirkungen von Sufentanil auf die Atemfunktion sollten durch klinische Überwachung, z. B. der Atemfrequenz, des Sauerstoffniveaus und der Sauerstoffsättigung, beurteilt werden. Bei Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion oder verringerter Atemreserve besteht ein höheres Risiko. Eine durch Sufentanil verursachte Atemdepression kann durch Opioid-Antagonisten aufgehoben werden. Unter Umständen ist eine wiederholte Gabe von Antagonisten erforderlich, da die Atemdepression möglicherweise länger andauert als die Wirkung des Antagonisten (siehe Abschnitt 4.9).

#### Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Sufentanil und Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken sollte eine gleichzeitige Verordnung mit diesen Sedativa Patienten vorbehalten sein, für die keine alternativen Behandlungsoptionen infrage kommen, oder für Fälle, in denen Sufentanil in einer Notfallsituation angewendet wird.

#### Intrakranieller Druck

Sufentanil sollte bei Patienten, die möglicherweise besonders anfällig für die Auswirkungen einer CO<sub>2</sub>-Retention auf das Gehirn sind, wie z. B. Patienten mit Anzeichen für einen erhöhten intrakraniellen Druck oder mit Bewusstseinsstörungen, mit Vorsicht angewendet werden.

Sufentanil kann den klinischen Krankheitsverlauf bei Patienten mit Kopfverletzungen verschleiern. Sufentanil sollte bei Patienten mit Hirntumoren mit Vorsicht angewendet werden.

#### Kardiovaskuläre Wirkungen

Sufentanil kann zu Bradykardie führen. Daher sollte es bei Patienten mit früheren oder vorbestehenden Bradyarrhythmien mit Vorsicht angewendet werden.

Sufentanil kann zu Hypotonie führen, insbesondere bei hypovolämischen Patienten. Es sind entsprechende Vorkehrungen zu treffen, um den arteriellen Druck stabil zu halten.

#### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Sufentanil wird primär in der Leber metabolisiert und über den Urin und die Fäzes ausgeschieden. Die Dauer der Wirkung kann bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leber- und Nierenfunktionen verlängert sein. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Sufentanil bei diesen Patienten vor. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leber- oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktionen sollten sorgfältig im Hinblick auf Symptome einer Sufentanil-Überdosierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.9).

#### Missbrauchspotenzial und Toleranz

Sufentanil hat ein Missbrauchspotenzial. Dies sollte bei der Verordnung oder Anwendung von Sufentanil berücksichtigt werden, wenn Bedenken wegen eines erhöhten Risikos für Fehlgebrauch, Missbrauch oder Zweckentfremdung bestehen.

Patienten unter chronischer Opioid-Therapie oder opioidabhängige Personen benötigen unter Umständen höhere analgetische Dosen als jene, die in Dzuevo® enthalten sind.

#### Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Als  $\mu$ -Opioidrezeptoragonist kann Sufentanil die Motilität des Gastrointestinaltrakts verlangsamen. Sufentanil sollte bei Patienten mit einem Risiko für Ileus daher mit Vorsicht angewendet werden.

Als  $\mu$ -Opioidrezeptoragonist kann Sufentanil einen Spasmus des Musculus sphincter Oddi verursachen. Sufentanil sollte daher bei Patienten mit einer Erkrankung des Gallengangs, einschließlich einer akuten Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Wechselwirkung mit dem Enzym Cytochrom P450-3A4

Sufentanil wird primär durch das humane Enzym Cytochrom P450-3A4 metabolisiert.

Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, kann die systemische Exposition gegenüber sublingual angewendetem Sufentanil signifikant erhöhen (Erhöhung der maximalen Plasmakonzentrationen [C<sub>max</sub>] um 19 %, Erhöhung der Gesamtexposition gegenüber dem Wirkstoff [AUC] um 77 %) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration um 41 % verlängern. Ähnliche Wirkungen mit anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ritonavir) können nicht ausgeschlossen werden. Jede Veränderung der Wirksamkeit/Verträglichkeit im Zusammenhang mit der erhöhten Exposition würde in der Praxis durch eine Verlängerung der Zeit zwischen den Dosen ausgeglichen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkung mit Calciumkanal- und/oder Betablockern

Inzidenz und Grad einer Bradykardie und Hypotonie im Zusammenhang mit Sufentanil können bei Patienten unter chronischer Therapie mit Calciumkanal- und/oder Betablockern höher sein.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, ist Vorsicht geboten, und sie sollten engmaschig überwacht werden.

Das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dämpfend auf das Zentralnervensystem wirken, einschließlich Barbituraten, Benzodiazepinen, Neuroleptika oder anderen Opioiden, Halogen-Gasen oder anderen nicht selektiven zentral dämpfenden Substanzen (z. B. Alkohol), kann eine Atemdepression verstärken.

Wenn die Anwendung von Sufentanil bei einem Patienten, der ein das ZNS dämpfendes Arzneimittel einnimmt, in Erwägung gezogen wird, sollten die Dauer der Anwendung des zentral dämpfenden Arzneimittels und das Ansprechen des Patienten beurteilt werden, einschließlich des Grades der Toleranz, die sich gegenüber einer ZNS-Depression entwickelt hat. Wenn die Entscheidung zur Einleitung einer Behandlung mit Sufentanil getroffen wird, ist der Patient engmaschig zu überwachen, und es sollte eine geringere Dosis des gleichzeitig angewendeten, das ZNS dämpfenden Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Serotonerge Wirkstoffe

Die gleichzeitige Verabreichung von Sufentanil mit serotonergen Wirkstoffen, wie Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehem-

mern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI), kann das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, eines potenziell lebensbedrohlichen Zustands, erhöhen. Monoaminoxidase-Inhibitoren dürfen in den 2 Wochen vor oder gleichzeitig mit der Anwendung von Dzuveo® nicht eingenommen werden.

Sonstige

Wechselwirkungen mit anderen sublingual angewendeten Arzneimitteln oder Arzneimitteln, die sich im Mund auflösen oder eine Wirkung entfalten sollen, wurden nicht untersucht, und eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Sufentanil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sufentanil sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da es plazentagängig ist und das Atemzentrum des Fötus empfindlich gegenüber Opiaten ist. Wenn Sufentanil bei der Mutter während dieses Zeitraums angewendet wird, sollte sofort ein Gegenmittel für das Kind zur Verfügung stehen. Nach einer langfristigen Anwendung von Sufentanil können beim Neugeborenen Entzugserscheinungen auftreten.

Die Anwendung von Sufentanil während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Sufentanil wird in die Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind wahrscheinlich sind. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Sufentanil zu unterbrechen ist/ auf die Behandlung mit Sufentanil verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen einer Behandlung mit Sufentanil auf die Fertilität vor. Studien an Ratten haben eine reduzierte Fertilität und eine

erhöhte Embryomortalität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sufentanil hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn bei Ihnen während oder nach der Behandlung mit Sufentanil Somnolenz, Schwindel oder Sehstörungen auftreten. Patienten sollten nur dann ein Fahrzeug führen und Maschinen bedienen, wenn seit der letzten Anwendung von Sufentanil ausreichend Zeit verstrichen ist.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Sufentanil ist eine Atemdepression, die in klinischen Studien zu Sufentanil mit einer Inzidenz von 0,6 % aufgetreten ist.

Die mit Sufentanil enthaltenden Arzneimitteln am häufigsten berichteten Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung waren Übelkeit, Erbrechen und Pyrexie (≥1/10 Patienten) (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien oder laut den Erfahrungen nach der Markteinführung zu anderen Sufentanil enthaltenden Arzneimitteln beobachtete Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	(≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000 bis <1/100)
Selten	(≥1/10.000 bis <1/1.000)
Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das im folgenden genann-

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Bronchitis Konjunktivitis infektiös Pharyngitis	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Lipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Leukozytose	Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		Anaphylaktischer Schock

Fortsetzung auf Seite 3



AGUETTANT

## Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokalzämie Hypoalbuminämie Hypokaliämie Hyponatriämie	Hypomagnesiämie Hypoproteinämie Hyperkaliämie Diabetes mellitus Hyperglykämie Hyperlipidämie Hypophosphatämie Hypovolämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie Angst Verwirrheitszustand	Agitiertheit Apathie Dissoziative Störungen (Konversionsstörungen) Desorientiertheit Euphorische Stimmung Halluzination Änderungen des Gemütszustands Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel Somnolenz Sedierung	Tremor Ataxie Dystonie Hyperreflexie Tremor Brennendes Gefühl Präsynkope Parästhesie Hypoästhesie Lethargie Einschränkung des Erinnerungsvermögens Migräne Spannungskopfschmerzen	Krampfanfälle Koma
Augenerkrankungen			Augenschmerz Sehstörung	Miosis
Herzerkrankungen		Tachykardie Sinustachykardie	Bradykardie Angina pectoris Vorhofflimmern Ventrikuläre Extrasystolen	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie Hypertonie	Orthostatische Hypertonie Gesichtsrotung Diastolische Hypotonie Orthostatische Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Hypoxie Pharyngolaryngealschmerzen Atemdepression	Bradypnoe Epistaxis Schluckauf Apnoe Atelektase Hypoventilation Lungenembolie Lungenödem Atemnot Respiratorische Insuffizienz Giemen	Atemstillstand
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Obstipation Dyspepsie Flatulenz Mundtrockenheit	Diarrhö Aufstoßen Würgen Abdominale Beschwerden Aufgetriebener Bauch Schmerzen im Oberbauch Epigastrische Beschwerden Gastritis Gasto-ösophageale Refluxkrankheit Hypästhesie des Mundes	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperbilirubinämie	

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	Hyperhidrose Hypästhesie des Gesichts Generalisierter Pruritus Blasen Ausschlag Trockene Haut	Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen Muskelzucken	Rückenschmerzen Schmerzen im Bewegungsapparat Die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention	Miktionsstörungen Oligurie Niereninsuffizienz Schmerzen der Harnwege	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie		Hitzgefühl Erschöpfung Asthenie Schüttelfrost Lokale Schwellung Brustschmerzen nicht kardialen Ursprungs Brustkorbbeschwerden	Arzneimittelentzugssyndrom
Untersuchungen		Erniedrigte Sauerstoffsättigung Erhöhte Körpertemperatur	Erhöhter Blutdruck Erniedrigte Atemfrequenz Erhöhter Glukosespiegel im Blut Erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut Verminderte Urinausscheidung Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erhöhter Blutharnstoff Anormale T-Welle im Elektrokardiogramm Anomales Elektrokardiogramm Erhöhte Leberenzyme Anomaler Leberfunktionstest	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Postoperative Anämie	Übelkeit während eines Eingriffes Postoperativer Ileus Erbrechen während eines Eingriffes Komplikation eines gastrointestinalen Stomas Schmerzen während eines Eingriffes	

te aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

**Deutschland:**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**Österreich:**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN

**ÖSTERREICH**

Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

**4.9 Überdosierung**Anzeichen und Symptome

Eine Sufentanil-Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Je nach der individuellen Empfindlichkeit wird das klinische Bild durch das Ausmaß der Atemdepression bestimmt. Dies kann von Hypoventilation bis hin zu Atemstillstand reichen. Andere mögliche Symptome sind Bewusstseins-

verlust, Koma, kardiovaskulärer Schock und Muskelrigidität.

Management

Das Management einer Sufentanil-Überdosierung sollte sich auf die Behandlung der Symptome eines  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonismus konzentrieren, einschließlich der Gabe von Sauerstoff. Das Hauptaugenmerk sollte auf der Obstruktion der Atemwege und der Notwendigkeit einer assistierten oder kontrollierten Beatmung liegen.

Im Falle einer Atemdepression sollte ein Opiatantagonist (z. B. Naloxon) verabreicht werden. Dies schließt direktere Gegenmaß-



AGUETTANT

nahmen nicht aus. Die kürzere Wirkdauer des Opiatantagonisten im Vergleich zu derjenigen von Sufentanil muss berücksichtigt werden. In diesem Fall kann der Opioidantagonist wiederholt oder per Infusion verabreicht werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, Opioidanästhetika, ATC-Code: NO1AH03.

#### Wirkmechanismus

Sufentanil ist ein synthetisches, wirkstarkes Opioid mit hochselektiver Bindung an  $\mu$ -Opioidrezeptoren. Sufentanil wirkt an  $\mu$ -Opioidrezeptoren als vollständiger Agonist. Sufentanil induziert keine Freisetzung von Histamin. Alle Wirkungen von Sufentanil können durch Gabe eines spezifischen Antagonisten wie Naloxon umgehend und vollständig gehemmt werden.

#### Primäre pharmakodynamische Wirkungen

##### Analgesie

Man nimmt an, dass die durch Sufentanil induzierte Analgesie hauptsächlich über die Aktivierung der  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren im ZNS vermittelt wird, durch die Prozesse beeinflusst werden, die sowohl die Schmerz-wahrnehmung als auch die Schmerzantwort betreffen. Beim Menschen ist die Wirkstärke um das 7- bis 10-fache höher als die von Fentanyl und um das 500- bis 1000-fache höher als die von Morphin (peroral). Aufgrund seiner hohen Lipophilie kann Sufentanil sublingual angewendet und ein rascher Eintritt der analgetischen Wirkung erreicht werden.

#### Sekundäre pharmakodynamische Wirkungen

##### Atemdepression

Sufentanil kann eine Atemdepression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4) und unterdrückt außerdem den Hustenreflex.

##### Andere Wirkungen auf das ZNS

Hohe Dosen von intravenös angewendetem Sufentanil verursachen bekanntermaßen Muskelrigidität; dies ist wahrscheinlich auf eine Wirkung auf die Substantia nigra und das Striatum zurückzuführen. Eine hypnotische Wirkung lässt sich anhand von Veränderungen im EEG nachweisen.

##### Gastrointestinale Wirkungen

Analgetisch wirksame Sufentanil-Plasmakonzentrationen können durch Reizung der Chemorezeptoren-Triggerzone Übelkeit und Erbrechen auslösen.

Die gastrointestinalen Wirkungen von Sufentanil umfassen Verminderung der propulsiven Motilität, Verringerung der Sekretion und Erhöhung des Muskeltonus (bis hin zu Spasmen) der Sphinktere des Gastrointestinaltrakts (siehe Abschnitt 4.4).

##### Kardiovaskuläre Wirkungen

Niedrige Dosen von intravenös angewendetem Sufentanil, die wahrscheinlich mit vagaler (cholinerg) Aktivität assoziiert sind, verursachen eine leichte Bradykardie und einen geringfügig reduzierten systemischen Ge-

fäßwiderstand, ohne den Blutdruck signifikant zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Die kardiovaskuläre Stabilität ist auch das Ergebnis minimaler Wirkungen auf die kardiale Vorlast, die kardiale Durchflussrate und den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Direkte Wirkungen von Sufentanil auf die Myokardfunktion wurden nicht beobachtet.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Analgesie

Die Wirksamkeit von Dzuevo® wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien an 221 Patienten mit mittelstarken bis starken akuten postoperativen Schmerzen (Schmerzintensität von  $\geq 4$  auf einer Skala von 0 bis 10) nach einer Bauchoperation (Untersuchung im Rahmen der Studie bis zu 48 Stunden) oder einem orthopädischen operativen Eingriff (Bunionektomie, Untersuchung im Rahmen der Studie bis zu 12 Stunden) bewertet. Von den 221 Patienten erhielten 147 eine aktive Behandlung und 74 ein Placebo. Die Patienten waren überwiegend weiblich (63 %); das Durchschnittsalter betrug 41 Jahre (Bereich 18 bis 74 Jahre), der BMI 15,8 kg/m<sup>2</sup> bis 53,5 kg/m<sup>2</sup>, und die ethnischen Zugehörigkeiten war überwiegend Weiße (69 %) und Schwarze oder Afroamerikaner (21 %). Der Mittelwert (Standardfehler des Mittelwerts, SEM) der Baseline-Intensität in diesen Studien betrug in der 12-stündigen Bunionektomie-Studie 6,48 (0,21) bei den mit Sufentanil behandelten Patienten und 5,98 (0,30) bei den Patienten, die Placebo erhielten. In der Bauchoperation-Studie betrug die mittlere Baseline-Schmerzintensität 5,61 (0,13) bei den mit Sufentanil behandelten Patienten und 5,48 (0,18) bei den Patienten, die Placebo erhielten.

In beiden Studien war der primäre Wirksamkeitseindpunkt die zeitgewichtete Summe der Schmerzintensitätsdifferenz (SPID) gegenüber Baseline (gemessen auf einer numerischen 11-Punkte-Rating-Skala) über einen Zeitraum von 12 Stunden (SPID12). Mit Dzuevo® behandelte Patienten wiesen einen mittleren SPID12-Punktwert (Score) auf, der dem von mit Placebo behandelten Patienten überlegen war; dies traf auf Bauchoperation-Patienten (25,8 vs. 13,1;  $p < 0,001$ ) und auf Bunionektomie-Patienten (5,93 vs. -6,7;  $p = 0,005$ ) zu.

Bedarfs-Analgetika waren in beiden Studien zulässig, wobei ein höherer Anteil der Patienten in der Placebogruppe eine Bedarfsmedikation aufgrund unzureichender Analgesie benötigte (Bauch: 64,8 %, Bunionektomie: 100 %) als in der Sufentanil-Gruppe (Bauch: 27,1 %, Bunionektomie: 70,0 %). Gemessen anhand der Schmerzintensitätsdifferenz gegenüber den Baseline-Scores setzte die Analgesie bei Sufentanil früher ( $p < 0,05$ ) ein als bei Placebo, und zwar um 15 Minuten nach der ersten Dosis in der Bauchoperation-Studie und um 30 Minuten nach der ersten Dosis in der Bunionektomie-Studie. Die Mehrheit (>90 %) des medizinischen Fachpersonals war der Auffassung, dass Dzuevo® einfach anzuwenden ist.

In den zwei placebokontrollierten klinischen Studien betrug die mittlere Anzahl der angewendeten Dosen in den ersten 6 Stunden

der Dosierung 2,8 Tabletten, wobei in den darauffolgenden 6 Stunden eine weniger häufige Gabe erfolgte (im Mittel 1,7 Tabletten). Über einen Zeitraum von 24 Stunden betrug die mittlere Anzahl der gegebenen Dzuevo®-Dosen 7,0 (210 Mikrogramm/Tag). Patienten mit einer höheren Schmerzintensität eine Stunde nach Einleitung der Behandlung mit Dzuevo® benötigten eine häufigere erneute Dosisgabe als Patienten mit niedrigeren Schmerzintensitäts-Scores nach einer Stunde.

##### Atemdepression

Analgetische Dosen von Sufentanil führten in den klinischen Studien bei manchen Patienten zu atemdepressorischen Wirkungen; allerdings musste bei keinem der mit Dzuevo® behandelten Patienten ein Arzneimittel zur Aufhebung der Opioid-Wirkungen (wie z. B. Naloxon) angewendet werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Die Pharmakokinetik von Sufentanil nach der Gabe von Dzuevo® kann als Zwei-Kompartiment-Modell mit Resorption erster Ordnung beschrieben werden. Diese Art der Anwendung führt zu einer höheren absoluten Bioverfügbarkeit als die orale Anwendung (durch Schlucken), da ein intestinaler Metabolismus und der First-pass-Metabolismus durch das 3A4-Enzym in der Leber vermieden werden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einmaliger sublingualer Anwendung der Sufentanil-Tablette betrug 53 % im Verhältnis zu einer einminütigen intravenösen Sufentanil-Infusion derselben Dosis.

In einer Studie zu einer sublingualen 15-Mikrogramm-Sufentanil-Tablette (mit derselben Formulierung wie die 30-Mikrogramm-Tablette) wurde eine erheblich geringere Bioverfügbarkeit von 9 % nach oraler Anwendung (geschluckt) beobachtet. Bei buccaler Anwendung wurde eine erhöhte Bioverfügbarkeit von 78 % beobachtet, wenn die Tabletten vor den unteren Schneidezähnen platziert wurden.

Die maximalen Sufentanil-Konzentrationen werden ca. 60 Minuten nach einer Einzeldosis erreicht; diese Zeit verkürzt sich nach wiederholter stündlicher Gabe auf ca. 40 Minuten. Wenn Dzuevo® stündlich angewendet wird, werden nach 7 Dosen Steady-State-Plasmakonzentrationen erreicht.

#### Verteilung

Das zentrale Verteilungsvolumen nach intravenöser Anwendung von Sufentanil beträgt ca. 14 Liter, und das Verteilungsvolumen im Steady-State liegt bei ca. 350 Litern.

#### Biotransformation

Die Biotransformation findet hauptsächlich in der Leber und im Dünndarm statt. Sufentanil wird beim Menschen hauptsächlich durch das Enzymsystem Cytochrom-P450-3A4 metabolisiert (siehe Abschnitt 4.5). Sufentanil wird rasch zu einer Reihe inaktiver Metaboliten metabolisiert, wobei oxidative N- und O-Dealkylierung die wichtigsten Eliminationswege sind.

#### Elimination

Bei Dzuevo® beträgt die Clearance der ersten Dosis beim typischen Patienten mit

einem Gewicht von 78,5 kg und einem Alter von 47 Jahren 84,2 l/h. Die Clearance im Steady-State beträgt 129,3 l/h. Das Gewicht und das Alter des Patienten sind wichtige Kovariaten für die Clearance.

Nach einer einzelnen Anwendung von Dzuveo® wurde eine mittlere Halbwertszeit der terminalen Phase von 13,4 Stunden (Bereich von 2,5 Stunden bis 34,4 Stunden) beobachtet. Nach Mehrfachgaben wurde eine längere mittlere terminale Halbwertszeit von 15,7 Stunden (Bereich 2,4 bis 42,7 Stunden) festgestellt, was auf die höheren Plasmakonzentrationen von Sufentanil nach wiederholter Anwendung und auf die Möglichkeit, diese Konzentrationen über einen längeren Zeitraum quantifizieren zu können, zurückzuführen ist.

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Bei der Anwendung von Dzuveo® wird die klinische Dauer der Analgesie weitgehend durch die Zeit bestimmt, die verstreicht, bis die Sufentanil-Plasmakonzentration nach Beendigung der Anwendung von  $C_{max}$  auf 50 % der  $C_{max}$  abfällt (kontextsensitive Halbwertszeit oder  $CST_{1/2}$ ), und weniger durch die terminale Halbwertszeit. Nach einer Einzeldosis oder mehreren stündlichen Dosen über 12 Stunden blieb die mediane  $CST_{1/2}$  bei einem Wert von 2,3 Stunden: Die sublinguale Anwendung verlängert daher die Wirkdauer von intravenös angewendetem Sufentanil ( $CST_{1/2}$  von 0,1 Stunden) erheblich. Ähnliche  $CST_{1/2}$ -Werte wurden sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Anwendung beobachtet, was beweist, dass die Wirkdauer nach mehrfacher Anwendung der Sublingualtablette vorhersehbar und konstant ist.

Patienten baten um eine Dosierung von Dzuveo® in einer Höhe, mit der die Sufentanil-Plasmakonzentrationen nach 12 Stunden im Durchschnitt bei 40–50 pg/ml gehalten wurden, wobei Alter, Body-Mass-Index (BMI) oder eine leichte bis mittelschwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung keine Auswirkungen hatten.

#### Besondere Patientengruppen

##### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Im Rahmen einer pharmakokinetischen Populationsanalyse der Sufentanil-Plasmakonzentrationen nach Anwendung von Dzuveo® wurde die Nierenfunktion nicht als signifikante Kovariate für die Clearance identifiziert. Aufgrund der begrenzten Anzahl der untersuchten Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte Dzuveo® jedoch bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Auf der Grundlage der pharmakokinetischen Populationsanalyse für Dzuveo® wurde die Leberfunktion nicht als signifikante Kovariate für die Clearance identifiziert. Aufgrund der begrenzten Anzahl der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion wurde jedoch eine mögliche Auswirkung einer Leberfunktionsstörung als Kovariate für die Clearance unter Umständen nicht erkannt. Daher sollte Dzuveo® bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Kinder und Jugendliche**

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Anwendung von Sufentanil bei Kindern und Jugendlichen vor.

#### **Ältere Patienten**

Zur Anwendung von Dzuveo® bei älteren Patienten wurden keine speziellen Populationsstudien durchgeführt. Für Dzuveo® hat eine pharmakokinetische Populationsanalyse gezeigt, dass das Alter Auswirkungen hat, wobei die Clearance bei älteren Patienten (über 65 Jahren) um 18 % verringert war.

#### Auswirkungen des BMI auf die Dosierung

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse mit dem Körpergewicht als Kovariate zeigte, dass Patienten mit einem höheren BMI häufiger um eine Dosisgabe baten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Reproduktionstoxizität

Es wurden bei männlichen und weiblichen Ratten Studien zur Fertilität und zur früh-embryonalen Entwicklung durchgeführt. In allen Behandlungsgruppen wurde eine erhöhte Mortalität festgestellt.

Nach einer Behandlung männlicher Tiere wurden geringere Trächtigkeitsraten festgestellt, was auf ein Potenzial für eine Nebenwirkung auf die Fertilität männlicher Tiere hinweist. Bei weiblichen Tieren mit hoher Dosierung wurde eine erhöhte Resorption der Föten und eine reduzierte Würfgröße festgestellt, was auf eine potenzielle Fetotoxizität hinweist, die wahrscheinlich auf eine Toxizität beim Muttertier zurückzuführen ist.

#### Mutagenität

Im Ames-Test wurde keine mutagene Aktivität von Sufentanil festgestellt.

#### Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität wurden mit Sufentanil nicht durchgeführt.

#### Lokale Verträglichkeit

Es wurden zwei Studien zur lokalen Verträglichkeit in der Bäckentasche von Hamstern mit den Sufentanil-Sublingualtabletten durchgeführt. In diesen Studien gelangte man zu dem Schluss, dass die Sufentanil-Sublingualtabletten kein oder nur ein minimales Potenzial für eine lokale Reizung aufweisen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)  
Calciumhydrogenphosphat  
Hypromellose  
Croscarmellose-Natrium  
Indigocarmin (E132)  
Stearinsäure  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Sauerstoff zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Dzuveo® ist in einem Einzeldosis-Applikator aus Polypropylen verpackt, der wiederum in einem Beutel aus Polyesterfolie/LDPE/Aluminiumfolie/LDPE mit einem Sauerstoffabsorber verpackt ist.

Dzuveo® ist in Umkartons mit 5 und 10 Applikatoren erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Hinweise zur Anwendung des Einzeldosis-Applikators

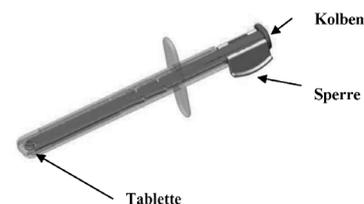
Einweg-Applikator/Nicht wiederverwenden

**Nicht verwenden, wenn die Versiegelung des Beutels beschädigt ist. Nicht verwenden, wenn der Einzeldosis-Applikator beschädigt ist.** Weisen Sie den Patienten an, die Tablette weder zu kauen noch zu schlucken.

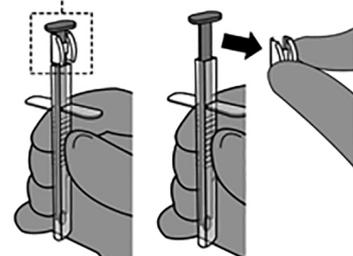
Weisen Sie den Patienten an, 10 Minuten nach Erhalt der Tablette nicht zu essen oder zu trinken und so wenig wie möglich zu sprechen.

1. Wenn Sie für die Anwendung des Arzneimittels bereit sind, reißen Sie den Beutel mit Einrisserbe entlang der Oberseite auf. Der Beutel enthält einen durchsichtigen Einzeldosis-Applikator aus Kunststoff mit einer in die Spitze eingesetzten, einzelnen blauen Tablette sowie eine Packung mit Sauerstoffabsorber. Die Packung mit Sauerstoffabsorber ist zu entsorgen.

Der Inhalt des Beutels ist nachstehend gezeigt:



2. Entfernen Sie die weiße Sperre vom grünen Kolben, indem Sie die Seiten zusammendrücken und die Sperre vom Kolben entfernen. Entsorgen Sie die Sperre.



3. Weisen Sie den Patienten an, mit der Zunge den Gaumen zu berühren, sofern möglich.

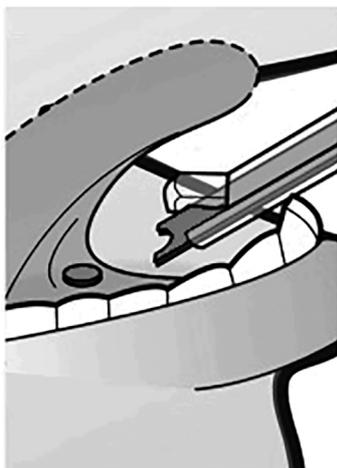
4. Legen Sie den Applikator sanft auf die Zähne oder Lippen des Patienten.

5. Legen Sie die Spitze des Applikator unter die Zunge und richten Sie sie auf den Mundboden des Patienten.

HINWEIS: Vermeiden Sie einen direkten Kontakt der Spitze des Applikator mit der Schleimhaut.



6. Drücken Sie den grünen Kolben herunter, um die Tablette unter die Zunge des Patienten abzugeben und vergewissern Sie sich, dass die Tablette richtig platziert ist.



Der Applikator muss gemäß den Richtlinien der jeweiligen Einrichtung und den nationalen Anforderungen entsorgt werden.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoire Aguettant  
1, rue Alexander Fleming  
69007 Lyon  
Frankreich

Mitvertrieb  
Aguettant Deutschland GmbH  
Hans-Böckler-Str. 24  
40764 Langenfeld

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
25. Juni 2018

#### 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin