

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dzuveo 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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dzuveo 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. Dzuveo 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

Dzuveo 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 Dosisgabe als Patienten mit niedrigeren Schmerzintensitäts-Scores nach einer Stunde.

Dzuveo 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 mittelschwerer 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.

Dzuveo 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 Dzuveo-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 Sauerstoffsättigungsindex 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 CO₂-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 Nierenfunktion 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 Nierenfunktion sollten sorgfältig im Hinblick auf Symptome einer Sufentanil-Überdosierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.9).

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Dzuveo kann Überdosierungen und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Die Patienten müssen auf Anzeichen von Suchtverhaltens (*drug-seeking behaviour*) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten).

Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte eine Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

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

Als μ -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.

Opioidinduzierte Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Sufentanildosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eventuell können eine Verminderung der Sufentanildosis, ein Abbruch der Sufentanilbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentrale Schlafapnoe (CSA - *central sleep apnea*) und schlafbezogene Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen 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_{max}] 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 Arzneimittel, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) erhöht das Risiko für Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod.

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-Wiederaufnahmehemmern (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 ($\geq 1/10$ 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	$\geq 1/10$
Häufig	$(\geq 1/100 \text{ bis } < 1/10)$
Gelegentlich	$(\geq 1/1.000 \text{ bis } < 1/100)$
Selten	$(\geq 1/10.000 \text{ bis } < 1/1.000)$
Sehr selten	$< 1/10.000$

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen 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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokalzämie Hypoalbuminämie Hypokaliämie Hyponatriämie	Hypomagnesiämie Hypoproteinämie Hyperkaliämie Diabetes mellitus Hyperglykämie Hyperlipidämie Hypophosphatämie Hypovolämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie Angst Verwirrtheitszustand	Agitiertheit Apathie Dissoziative Störungen (Konversionsstörungen) Desorientiertheit Euphorische Stimmung Halluzination Änderungen des Gemütszustands Nervosität	

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
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 Gesichtsrötung 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

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Obstipation Dyspepsie Flatulenz Mundtrockenheit	Diarrhö Aufstoßen Würgen Abdominale Beschwerden Aufgetriebener Bauch Schmerzen im Oberbauch Epigastrische Beschwerden Gastritis Gastro-ösophageale Refluxkrankheit Hypästhesie des Mundes	
Leber- und Gallenerkrankungen			Hyperbilirubinämie	
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		Hitzegefühl Erschöpfung Asthenie Schüttelfrost Lokale Schwellung Brustschmerzen nicht kardialen Ursprungs Brustkorbbeschwerden	Arzneimittelentzugssyndrom

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
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	

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen

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 Bewusstseinsverlust, Koma, kardiovaskulärer Schock und Muskelrigidität.

Management

Das Management einer Sufentanil-Überdosierung sollte sich auf die Behandlung der Symptome eines μ -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 Gegenmaßnahmen 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 μ -Opioidrezeptoren. Sufentanil wirkt an μ -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 μ -Opioid-Rezeptoren im ZNS vermittelt wird, durch die Prozesse beeinflusst werden, die sowohl die Schmerzwahrnehmung 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 Gefäßwiderstand, 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 Dzuveo wurde in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien an 221 Patienten mit mittelstarken bis starken akuten postoperativen Schmerzen (Schmerzintensität von ≥ 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/m² bis 53,5 kg/m², 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 Wirksamkeitsendpunkt die zeitgewichtete Summe der Schmerzintensitätsdifferenz (SPID) gegenüber Baseline (gemessen auf einer numerischen 11-Punkte-Rating-Skala) über einen Zeitraum von 12 Stunden (SPID12). Mit Dzuveo 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 Dzuveo 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 Dzuveo-Dosen 7,0 (210 Mikrogramm/Tag). Patienten mit einer höheren Schmerzintensität eine Stunde nach Einleitung der Behandlung mit Dzuveo 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 Dzuveo 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 Dzuveo 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 Dzuveo 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 Dzuveo 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 bitten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Es wurden bei männlichen und weiblichen Ratten Studien zur Fertilität und zur frühembryonalen 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 Wurfgröße 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 Backentasche 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

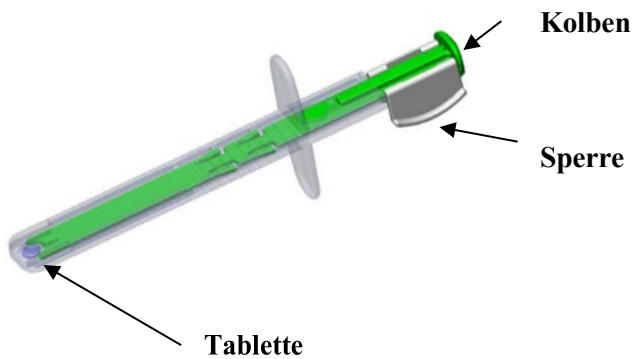
den Patienten an, die Tablette weder zu kauen noch zu schlucken.

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

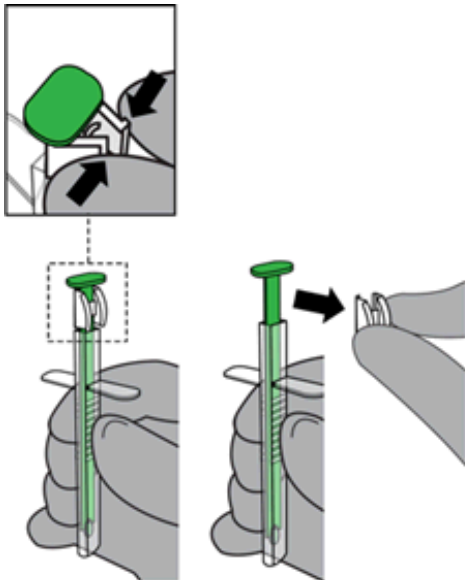
1. Wenn Sie für die Anwendung des Arzneimittels bereit sind, reißen Sie den Beutel mit

Einrisskerbe 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.

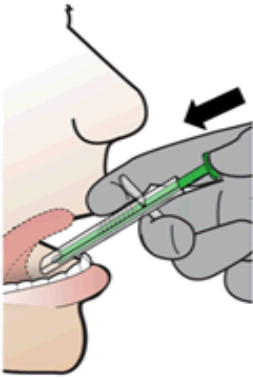
Der Inhalt des Beutels ist nachstehend gezeigt:



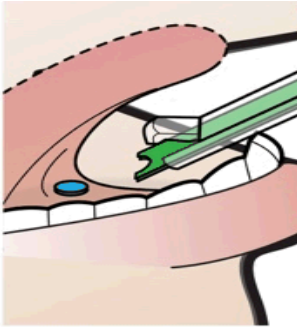
2. Entfernen Sie die weiße Sperre vom grünen Kolben, indem Sie die Seiten zusammendrücken und die Sperre vom Kolben entfernen. Entsorgen Sie die Sperre.



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 Applikators unter die Zunge und richten Sie sie auf den Mundboden des Patienten.
HINWEIS: Vermeiden Sie einen direkten Kontakt der Spitze des Applikators 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 Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankreich

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

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
France

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Dzuveo in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, absprechen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Dzuveo in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe (d. h. Ärzte, Krankenhausapotheker und medizinisches Fachpersonal), die das Arzneimittel

voraussichtlich verordnen/anwenden, Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal erhalten, in dem die wesentlichen Informationen für die sichere und wirksame Anwendung von Dzuveo enthalten sind, einschließlich:

- der Art der Anwendung des Applikators;
- der Information, dass der Mindestabstand zwischen den Dosierungen–eine Stunde beträgt (eine Sublingualtablette pro Stunde), um das wichtige festgestellte Risiko einer Atemdepression und das wichtige mögliche Risiko einer Überdosierung zu vermeiden bzw. zu minimieren;
- der bei der Beratung des Patienten zu vermittelten Kernbotschaft über eine mögliche Atemdepression/Überdosierung;
- detaillierter Anweisungen zum Umgang mit Überdosierungen/Atemdepression.

ANHANG III ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON MIT 5 ODER 10 BEUTELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dzuveo 30 Mikrogramm Sublingualtablette
Sufentanil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 30 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 x 1 Sublingualtablette in einem Einzeldosis-Applikator.
5 x 1 Sublingualtablette in einem Einzeldosis-Applikator.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Sublinguale Anwendung
Nur zur Anwendung mit dem Einzeldosis-Applikator.
Die Tablette nicht kauen oder schlucken.
Der Mindestabstand zwischen den Dosierungen beträgt 1 Stunde.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dzuveo 30 Mikrogramm Sublingualtablette
Sufentanil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 30 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Einzeldosis-Applikator mit 1 Sublingualtablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Sublinguale Anwendung
Nur zur Anwendung mit dem Einzeldosis-Applikator.
Arzneimittel nach Öffnen des Beutels unverzüglich anwenden.
Die Tablette nicht kauen oder schlucken.
Der Mindestabstand zwischen den Dosierungen beträgt 1 Stunde.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

EINZELDOSIS-APPLIKATOR

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Dzuveo 30 Mikrogramm Sublingualtablette
Sufentanil

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Dzuveo 30 Mikrogramm Sublingualtablette Sufentanil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dzuveo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dzuveo beachten?
3. Wie ist Dzuveo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dzuveo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Dzuveo und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Dzuveo, Sufentanil, gehört zu einer Gruppe von starken Schmerzmitteln, die Opioide genannt werden.

Sufentanil wird angewendet zur Behandlung von akuten mäßig starken bis starken Schmerzen bei Erwachsenen in einer medizinisch überwachten Umgebung, wie z. B. einem Krankenhaus.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dzuveo beachten?

Dzuveo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sufentanil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie ein schwerwiegendes Problem mit der Lunge oder der Atmung haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Dzuveo anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal vor der Behandlung, wenn Sie:

- an einer Erkrankung leiden, die Ihre Atmung beeinträchtigt (wie z. B. Asthma, Giemen oder Kurzatmigkeit). Da Dzuveo Ihre Atmung beeinträchtigen kann, wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihre Atmung während der Behandlung überwachen;
- eine Kopfverletzung oder einen Hirntumor haben;
- Probleme mit Ihrem Herzen und Ihrem Kreislauf haben, insbesondere niedrige Herzfrequenz, unregelmäßiger Herzschlag, geringe Blutmenge oder niedriger Blutdruck;
- an mittelschweren bis schweren Leberproblemen oder schweren Nierenproblemen leiden, da diese Organe Auswirkungen darauf haben, wie Ihr Körper das Arzneimittel abbaut und ausscheidet; wenn Ihre Darmbewegungen ungewöhnlich langsam sind;
- eine Erkrankung der Gallenblase oder der Bauchspeicheldrüse haben;
- selbst oder ein Mitglied Ihrer Familie jemals Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht haben oder davon abhängig waren („Sucht“).
- Raucher/Raucherin sind.

- jemals psychische Probleme hatten (Depression, Angststörung oder Persönlichkeitsstörung) oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.

Dieses Arzneimittel enthält Sufentanil, das zu den Opioiden gehört. Die wiederholte Anwendung von Opioiden gegen Schmerzen kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam wird (Sie gewöhnen sich daran). Sie kann auch zu Abhängigkeit und Missbrauch führen, wodurch es zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung kommen kann. Wenn Sie Bedenken haben, dass Sie von Dzuveo abhängig werden könnten, wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt/Ihre Ärztin.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie WÄHREND der Anwendung von Dzuveo:

- an Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.

Was sollten Sie vor der Einnahme von Dzuveo beachten?

Schlafbezogene Atemstörungen

- Dzuveo kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafs, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt kann eine Verringerung der Dosis in Betracht ziehen.

Kinder und Jugendliche

Dzuveo sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Dzuveo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ketoconazol, das zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet wird. Dieses Arzneimittel kann Auswirkungen auf die Art und Weise haben, wie Ihr Körper Sufentanil abbaut.
- Arzneimittel, die Sie schläfrig machen können (die eine beruhigende Wirkung haben), wie Schlaftabletten, Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen (z. B. Benzodiazepine), Beruhigungsmittel (Tranquilizer) oder andere Opioid-Arzneimittel, da diese das Risiko für schwerwiegende Atemprobleme und Koma erhöhen und lebensbedrohlich sein können.
- Als Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) bekannte Arzneimittel zur Behandlung einer Depression. Diese Arzneimittel dürfen in den 2 Wochen vor oder gleichzeitig mit der Anwendung von Dzuveo nicht eingenommen werden.
- Als Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bekannte Arzneimittel zur Behandlung einer Depression. Von der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel mit Dzuveo wird abgeraten.
- Arzneimittel gegen Epilepsie, Nervenschmerzen oder Angststörungen (Gabapentin und Pregabalin), da sie das Risiko einer Opioid-Überdosierung und einer Atemdepression erhöhen und lebensbedrohlich sein können.
- Andere Arzneimittel, die ebenfalls sublingual angewendet werden (Arzneimittel, die unter die Zunge gelegt werden, wo sie sich auflösen), oder Arzneimittel, die in Ihrem Mund ihre Wirkung entfalten (z. B. Nystatin, eine Flüssigkeit oder Pastillen, die Sie im Mund behalten, um Pilzinfektionen zu behandeln), da ihre Wirkung auf Dzuveo nicht untersucht wurde.
- Regelmäßig verordnete Opioid-Arzneimittel (z. B. Morphin, Codein, Fentanyl, Hydromorphin, Oxycodon).
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Angina pectoris (Brustkorbschmerzen), die als Calciumkanal- oder Betablocker bezeichnet werden, z. B. Diltiazem und Nifedipin.

Anwendung von Dzuveo zusammen mit Alkohol

Trinken Sie während der Anwendung von Dzuveo keinen Alkohol. Er kann das Risiko für das Auftreten schwerer Atemprobleme erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Dzuveo sollte während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, nicht angewendet werden.

Dzuveo geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind Nebenwirkungen hervorrufen. Es wird davon abgeraten, während der Anwendung von Dzuveo zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dzuveo hat Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Schläfrigkeit, Schwindel oder Sehstörungen führen kann. Wenn Sie eines dieser Symptome während oder nach der Behandlung mit Sufentanil bemerken, sollten Sie kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen. Sie sollten nur dann ein Fahrzeug führen und Maschinen bedienen, wenn nach Ihrer letzten Dosis Dzuveo ausreichend Zeit verstrichen ist.

Dzuveo enthält Natrium

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

3. Wie ist Dzuveo anzuwenden?

Dieses Arzneimittel muss Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mithilfe des Einzeldosis-Applikators gegeben werden. Sie werden dieses Arzneimittel nicht selbst anwenden.

Dzuveo wird nur in einer medizinisch überwachten Umgebung, wie einem Krankenhaus, angewendet. Es wird nur von einem Arzt verordnet, der Erfahrung in der Anwendung starker Schmerzmittel wie Sufentanil hat und der die Wirkungen kennt, die das Arzneimittel auf Sie haben kann, insbesondere auf Ihre Atmung (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ oben).

Die empfohlene Dosis beträgt maximal eine 30-Mikrogramm-Sublingualtablette pro Stunde. Die Sublingualtablette wird Ihnen von medizinischem Fachpersonal mithilfe des Einweg-Einzeldosis-Applikators gegeben. Der Applikator erleichtert es dem medizinischen Fachpersonal, die Tablette unter Ihre Zunge zu legen. Die Tabletten lösen sich unter Ihrer Zunge auf und dürfen nicht gekaut oder geschluckt werden, da die Tablette Schmerzen nur dann wirksam lindert, wenn sie sich unter Ihrer Zunge auflösen kann. Sie sollten nach jeder Dosis 10 Minuten lang nichts essen oder trinken und so wenig wie möglich sprechen.

Nachdem Sie eine Dosis erhalten haben, erhalten Sie die nächste Dosis frühestens eine Stunde später. Die Tageshöchstdosis beträgt 720 Mikrogramm (24 Tabletten pro Tag).

Dzuveo sollte nicht länger als 48 Stunden angewendet werden.

Nach Ihrer Behandlung wird das medizinische Fachpersonal den Applikator entsprechend entsorgen.

Wenn Sie eine größere Menge von Dzuveo angewendet haben, als Sie sollten

Zu den Symptomen einer Überdosierung zählen unter anderem schwere Atemprobleme wie langsame und flache Atmung, Bewusstseinsverlust, extrem niedriger Blutdruck, Kollaps und Muskelsteifheit. Wenn sich Anzeichen für diese Symptome bemerkbar machen, informieren Sie unverzüglich einen Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind schwere Atemprobleme, wie langsame und flache Atmung, die sogar zu einem Atemstillstand führen können.

Wenn Sie eine der vorstehend genannten Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

Übelkeit, Erbrechen und allgemeines Hitzegefühl.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen, Angstgefühl oder Verwirrtheit, Schwindel.
- Kopfschmerzen, Benommenheit, Schläfrigkeit.
- Erhöhte Herzfrequenz, hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck.
- Geringe Sauerstoffkonzentrationen in Ihrem Blut, Schmerzen im unteren Hals, langsame, flache Atmung.
- Trockener Mund, Flatulenz (Darmwinde), Verstopfung, Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen.
- Allergische Reaktionen, Jucken der Haut.
- Muskelzucken und -krämpfe.
- Unvermögen, Wasser zu lassen.
- Dieses Arzneimittel kann außerdem die Konzentrationen der roten und weißen Blutkörperchen sowie von Calcium, Albumin, Kalium und Natrium in Ihrem Blut verändern, was sich nur anhand eines Bluttests feststellen lässt. Wenn bei Ihnen ein Bluttest durchgeführt wird, stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt weiß, dass Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Lungenentzündung, Rötung und Entzündung der Augen, Rachenentzündung.
- Fettige Klumpen unter der Haut.
- Unvermögen, den Blutzucker zu regulieren (Diabetes), erhöhter Cholesterinspiegel.
- Aufgeregtheit, Mangel an Interesse oder Emotionen, Energiemangel, Desorientiertheit, Hochstimmung, Halluzinationen oder Sehen von Dingen, die nicht wirklich da sind, Nervosität.
- Probleme mit der Koordination der Muskelbewegungen, Muskelkontraktionen, Zucken oder übermäßiges Zittern, übertriebene Reflexreaktionen, brennendes Gefühl, Schwächegefühl, anormale Empfindungen der Haut (Kribbeln, Ameisenlaufen), allgemeine Taubheit, Müdigkeit, Vergesslichkeit, Migräne, Spannungskopfschmerzen.
- Sehstörungen, Augenschmerzen.
- Verlangsamter Herzschlag, unregelmäßiger Herzschlag, Angina pectoris oder andere Brustkorbbeschwerden.
- Hoher oder niedriger Blutdruck beim Aufstehen, Hautrötung.
- - Langsame Atmung oder Atemprobleme (einschließlich während des Schafs), Nasenbluten, Schluckauf.
- Brustkorbschmerzen und Atemprobleme aufgrund eines Blutgerinnsels in der Lunge, Flüssigkeit in der Lunge, Giemen.
- Durchfall, Aufstoßen oder Rülpsen, Entzündung der Magenschleimhaut oder Gastritis, Blähungen, Rückfluss von Säure, Würgen, Magenschmerzen oder Magenbeschwerden.
- - Blasenbildung, übermäßiges Schwitzen, Ausschlag, trockene Haut, Taubheit im Mund- oder Gesichtsbereich.

- - Schmerzen in Rücken, Brustkorb oder anderen Körperteilen, Schmerzen in den Gliedmaßen.
- - Probleme beim Wasserlassen, stark riechender Urin, Schmerzen beim Wasserlassen, Nierenversagen.
- Schwellungen, unangenehme Empfindungen in Ihrer Brust, Schüttelfrost und Schwäche (Energienmangel).

Dieses Arzneimittel kann außerdem die Konzentration der Blutplättchen (die Ihrem Blut bei der Gerinnung helfen) sowie von Magnesium, Eiweiß, Zucker, Fetten, Phosphaten und Plasma in Ihrem Blut verändern, was sich nur anhand eines Bluttests feststellen lässt. Wenn bei Ihnen ein Bluttest durchgeführt wird, stellen Sie sicher, dass Ihr Arzt weiß, dass Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktischer Schock), Krampfanfälle, Koma, kleine Pupillen, Rötung der Haut.
- Entzugssyndrom, das Symptome wie Aufgeregtheit, Angst, Muskelschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwitzen und Gähnen umfassen kann.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Dzuveo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird sicherstellen, dass:

- dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet wird. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- dieses Arzneimittel in der Originalverpackung aufbewahrt wird, um den Inhalt vor Licht und Sauerstoff zu schützen.
- dieses Arzneimittel nicht angewendet wird, wenn Anzeichen für eine Nichtverwendbarkeit vorliegen.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Das medizinische Fachpersonal wird alle Abfälle gemäß den Krankenhausrichtlinien entsorgen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Dzuveo enthält

- Der Wirkstoff ist Sufentanil. Jede Sublingualtablette enthält 30 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Dicalciumphosphat, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Indigocarmin (E132), Stearinsäure und Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Wie Dzuveo aussieht und Inhalt der Packung

Dzuveo ist eine blaue, flache Sublingualtablette mit abgerundeten Kanten. Sie hat einen Durchmesser von 3 mm und ist in einem Einzeldosis-Applikator (mit der Beschriftung [Sublingualtablette]) enthalten. Der Applikator mit eingesetzter Tablette ist in einem Beutel enthalten.

Jeder Beutel enthält einen Applikator mit einer 30-Mikrogramm-Tablette.
Jede Packung enthält entweder 5 oder 10 Beutel.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

<----->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Anwendung des Einzeldosis-Applikators

Einweg-Applikator /Nicht wiederverwenden.

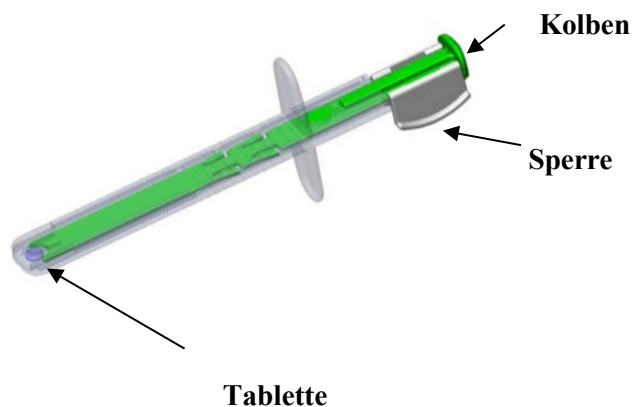
Nicht verwenden, wenn die Versiegelung des Beutels beschädigt ist. Nicht verwenden, wenn der Einzeldosis-Applikator beschädigt ist.

Weisen Sie den Patienten an, die Tablette weder zu kauen noch zu schlucken.

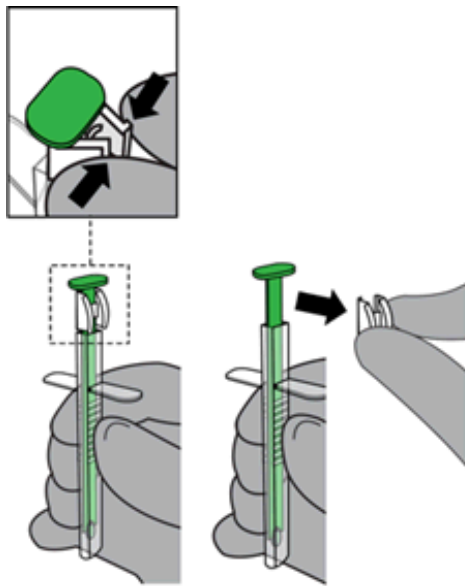
Weisen Sie den Patienten an, 10 Minuten nach Erhalt der Tablette nicht zu essen oder zu trinken und so wenig wie möglich zu sprechen.

1. Wenn Sie für die Anwendung des Arzneimittels bereit sind, reißen Sie den Beutel mit Einrisskerbe 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.

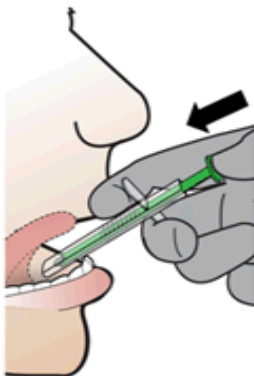
Der Inhalt des Beutels ist nachstehend gezeigt:



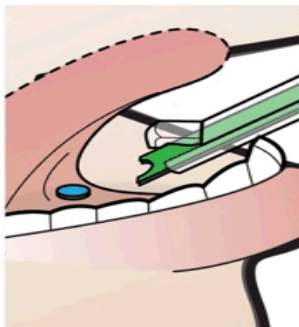
2. Entfernen Sie die weiße Sperre vom grünen Kolben, indem Sie die Seiten zusammendrücken und die Sperre vom Kolben entfernen. Entsorgen Sie die Sperre.



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 Applikators unter die Zunge und richten Sie sie auf den Mundboden des Patienten.
HINWEIS: Vermeiden Sie einen direkten Kontakt der Spitze des Applikators 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.

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen
der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Sufentanil zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Opioid-induzierte Hyperalgesie (OIH) ist ein bekanntes Phänomen, und es gibt kein Opioid, das nachweislich keine OIH-Effekte hat. Der PRAC ist der Ansicht, dass die Produktinformationen für alle Sufentanil-haltigen Arzneimittel aktualisiert und um einen geeigneten Warnhinweis zu den Merkmalen dieses Phänomens und der Vorgehensweise bei einem vermuteten Auftreten ergänzt werden sollten. Daher wird eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4. der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation vorgeschlagen.

Es gibt eine Reihe von Belegen und Veröffentlichungen, die auf ein erhöhtes Risiko für eine Opioid-Überdosierung, Atemdepression und Tod bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden und Gabapentinoïden verweisen, was als Klasseneffekt angesehen wird. Eine entsprechender Warnhinweis wird in die Produktinformation aufgenommen.

Aus der Literatur geht auf Grund von Beobachtungs- und Interventionsstudien hervor, dass Opioide ein Risikofaktor für zentrale Schlafapnoe sind. Es gibt auch Hinweise, dass Opioide das Risiko dosisabhängig erhöhen und dass der Effekt reversibel ist, wenn das Opioid abgesetzt oder die Dosis reduziert wird. Es gibt eine steigende Anzahl von der Öffentlichkeit frei zugänglichen Publikationen zu diesem Thema, die auf einen Klasseneffekt von Opioiden hindeuten. In der Theorie ist es plausibel, dass Opioide mit ihrer Wirkung auf das ZNS den Atemzyklus beeinflussen. Die Produktinformation wird entsprechend aktualisiert.

Schließlich wird eine Harmonisierung des Abschnitts 4.4. der Fachinformation und des Abschnitts 2 der Gebrauchsinformation in Bezug auf das Missbrauchspotenzial und die Toleranz mit anderen Sufentanil-haltigen Arzneimitteln vorgeschlagen.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Sufentanil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Sufentanil enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.