

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zalviso 15 Mikrogramm Sublingualtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sublingualtablette enthält 15 Mikrogramm Sufentanil (als Citrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Sublingualtablette enthält 0,074 mg Gelborange S-Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette.

Zalviso Sublingualtabletten mit 3 mm Durchmesser sind orangefarbene flache Tabletten mit abgerundeten Rändern.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zalviso darf nur in einem Krankenhaus angewendet werden. Zalviso darf nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrungen im Umgang mit der Opioid-Therapie und insbesondere mit Opioid-bedingten Nebenwirkungen wie Atemdepression haben (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Zalviso Sublingualtabletten werden vom Patienten selbst bei Bedarf aufgrund von Schmerzen mithilfe des Zalviso Applikationsgeräts verabreicht. Das Zalviso Applikationsgerät ist so konstruiert, dass es auf einer vom Patienten nach Bedarf gesteuerten Basis eine einzelne Sufentanil 15 Mikrogramm Sublingualtablette mit einem Mindestabstand von 20 Minuten zwischen den Dosen (Sperrzeit) über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden abgibt. Dies entspricht der empfohlenen maximalen Behandlungsdauer. Siehe Abschnitt „Art der Anwendung“.

#### Ältere Patienten

Es wurden keine speziellen Studien zur Anwendung von Sufentanil Sublingualtabletten bei älteren Patienten durchgeführt. In klinischen Studien waren zirka 30% der teilnehmenden Patienten 65 bis 75 Jahre alt. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten war ähnlich der, die bei jüngeren Erwachsenen beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien zur Anwendung von Sufentanil Sublingualtabletten bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt. Zur Anwendung von Sufentanil bei solchen Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Zalviso sollte bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion mit

Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

Nur zur sublingualen Anwendung.

Die Zalviso Sublingualtabletten sind zur Selbstverabreichung mithilfe des Zalviso Applikationsgeräts bestimmt, das vom Patienten nur bei Schmerzen betätigt werden sollte (siehe Abschnitt 6.6).

Die abgegebene Sublingualtablette soll sich unter der Zunge auflösen und darf nicht zerdrückt, gekaut oder geschluckt werden. Die Patienten sollten nach jeder Dosis von Zalviso für 10 Minuten weder essen noch trinken und möglichst wenig reden.

Die Höchstmenge von sublingualen Sufentanil, die mit dem Zalviso Applikationsgerät innerhalb einer Stunde abgegeben werden kann, beträgt 45 Mikrogramm (3 Dosen).

Wenn der Patient wiederholt die maximale Dosis anwendet, reicht eine Patrone für einen Zeitraum von 13 Stunden und 20 Minuten. Bei Bedarf können zusätzliche Zalviso Patronen verwendet werden.

Für Hinweise zur Einstellung und Handhabung des Zalviso Applikationsgeräts vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Atemdepression

Sufentanil kann eine Atemdepression hervorrufen, wobei der Schweregrad dosisabhängig ist. Die respiratorischen Wirkungen von Sufentanil sollten durch klinische Überwachung, z.B. von Atemfrequenz, Sedierungsgrad und Sauerstoffsättigung, beurteilt werden. Patienten mit beeinträchtigter Atmung oder reduzierter Atemreserve haben ein höheres Risiko. Eine durch Sufentanil hervorgerufene Atemdepression kann durch Opioid-Antagonisten aufgehoben werden. Da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten, kann eine wiederholte Verabreichung des Antagonisten erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.9).

#### Intrakranieller Druck

Sufentanil sollte bei Patienten mit Vorsicht angewendet werden, die für die zerebralen Wirkungen der CO<sub>2</sub>-Retention besonders anfällig sein können, wie z.B. Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck oder Bewusstseinsstörung. Sufentanil kann den klinischen Verlauf bei Patienten mit Kopfverletzung verschleiern. Bei Patienten mit Hirntumoren ist Sufentanil mit Vorsicht anzuwenden.

#### Kardiovaskuläre Wirkungen

Sufentanil kann zu Bradykardie führen. Deshalb sollte es bei Patienten mit vorangegangener bzw. vorbestehender Bradyarrhythmie mit Vorsicht angewendet werden. Sufentanil kann insbesondere bei hypovolämischen Patienten eine Hypotonie hervorrufen. Es sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden, um einen stabilen arteriellen Blutdruck aufrechtzuerhalten.

#### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Sufentanil wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann die Wirkdauer verlängert sein. Zur Anwendung von Zalviso bei solchen Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig auf Symptome einer Sufentanil-Überdosierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.9).

#### Missbrauchspotenzial und Toleranz

Sufentanil besitzt ein Missbrauchspotenzial. Dies sollte bei der Verordnung oder Verabreichung von Sufentanil berücksichtigt werden, wenn Bedenken wegen eines erhöhten Risikos für Missbrauch, Sucht oder Entwendung bestehen.

Patienten unter chronischer Opioid-Therapie oder Opioid-Abhängige benötigen unter Umständen höhere analgetische Dosen, als das Zalviso Applikationsgerät abgeben kann.

#### Gastrointestinale Wirkungen

Sufentanil kann als  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist die gastrointestinale Motilität verlangsamen. Deshalb sollte Zalviso bei Patienten mit Ileus-Risiko mit Vorsicht angewendet werden.

Sufentanil kann als  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist einen Spasmus des Sphincter Oddi auslösen. Deshalb sollte Zalviso bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, einschließlich akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Sonstige

Vor der Anwendung muss das medizinische Fachpersonal sicherstellen, dass die Patienten angemessen über die Bedienung des Zalviso Applikationsgeräts informiert wurden, um sich bei Bedarf die Tabletten zur Behandlung ihrer Schmerzen postoperativ selbst verabreichen zu können. Zalviso sollte nur von Patienten angewendet werden, die in der Lage sind, die Anweisungen zur Bedienung des Applikationsgeräts zu verstehen und zu befolgen. Das medizinische Fachpersonal sollte die (z.B. visuellen oder kognitiven) Fähigkeiten des Patienten zur sachgemäßen Bedienung des Applikationsgeräts berücksichtigen.

#### Sonstige Bestandteile

Zalviso Sublingualtabletten enthalten den Azofarbstoff Gelborange S-Aluminiumsalz (E 110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Sufentanil wird hauptsächlich über das humane Enzym Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Ketoconazol, ein potenter CYP 3A4-Inhibitor, kann die systemische Exposition von sublingualen Sufentanil signifikant erhöhen (Anstieg des maximalen Plasmaspiegels [C<sub>max</sub>] um 19%, Zunahme der Gesamtexposition des Wirkstoffs [AUC] um 77%) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration um 41% verlängern. Ähnliche Wirkungen mit anderen potenten CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ritonavir) können nicht ausgeschlossen werden. Jede mit der erhöhten Exposition verbundene Veränderung der Wirksamkeit/Verträglichkeit würde in der Praxis durch eine Änderung der Dosierungsfrequenz kompensiert (siehe Abschnitt 4.2).

##### Das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfende Arzneimittel

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

##### Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer

Es wird generell empfohlen, MAO-Hemmer 2 Wochen vor der Behandlung mit Zalviso abzusetzen, da bei Opioid-Analgetika über eine starke und nicht vorhersehbare Potenzierung durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

##### Sonstige

Wechselwirkungen mit anderen sublingual angewendeten Arzneimitteln oder Arzneimitteln, die sich in der Mundhöhle auflösen oder im Mund eine Wirkung entfalten, wurden nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung mit derartigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Sufentanil während der Schwangerschaft vor, um dessen Potenzial für gesundheitsschädliche Wirkungen beurteilen zu können. Bisher gibt es keine Hinweise, dass die Anwendung von Sufentanil während der Schwangerschaft das Fehlbildungsrisiko erhöht. Sufentanil passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

##### Stillzeit

Sufentanil wird bei intravenöser Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden; deshalb

ist bei der Anwendung von Zalviso durch stillende Frauen Vorsicht geboten. Aufgrund des Risikos von Opioid-Wirkungen oder Toxizität bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen wird das Stillen während der Anwendung von Sufentanil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

##### Fertilität

Zu den Auswirkungen von Sufentanil auf die Fertilität bei Frauen oder Männern liegen keine Daten vor.

#### 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. Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen während oder nach der Behandlung mit Zalviso Somnolenz, Schwindel oder Sehstörungen auftreten. Die Patienten sollten nur Fahrzeuge führen und Maschinen bedienen, wenn nach der letzten Anwendung von Zalviso ausreichend Zeit vergangen ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Sufentanil ist eine Atemdepression, die potentiell zu Apnoe und Atemstillstand führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Anhand der kombinierten Sicherheitsdaten aus klinischen Studien waren Übelkeit und Erbrechen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Häufigkeit  $\geq 1/10$ ).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die entweder in klinischen Studien erfasst wurden oder die aus Erfahrungen mit anderen Sufentanil-haltigen Arzneimitteln nach Markteinführung stammen, sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle auf Seite 3

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach längerer Anwendung anderer Substanzen mit Aktivität am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor wurden nach abrupter Unterbrechung der Behandlung Entzugssymptome beobachtet. Einige Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Zalviso nicht beobachtet. Ihre Häufigkeit wurde anhand von Daten zur intravenösen Anwendung von Sufentanil ermittelt: häufig – Muskelzucken; gelegentlich – Überempfindlichkeit, Apathie, Nervosität, Ataxie, Dystonie, Hyperreflexie, erniedrigte Herzfrequenz und trockene Haut.

##### 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

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

#### 4.9 Überdosierung

##### Anzeichen und Symptome

Eine Sufentanil-Überdosierung äußert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Je nach individueller Empfindlichkeit wird das klinische Erscheinungsbild vor allem durch den Grad der Atemdepression bestimmt. Dieser kann von Hypoventilation bis Atemstillstand reichen. Andere Symptome, die auftreten können, sind Bewusstlosigkeit, Koma, kardiovaskulärer Schock und Muskelstarre.

##### Behandlung

Die Therapie einer Überdosierung sollte sich auf die Behandlung der Symptome des  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonismus einschließlich der Verabreichung von Sauerstoff konzentrieren. Hauptaugenmerk ist auf eine Obstruktion der Atemwege und auf die Notwendigkeit einer assistierten oder kontrollierten Beatmung zu richten. Bei Auftreten einer Atemdepression sollte ein Opiat-Antagonist (z. B. Naloxon) verabreicht werden. Das schließt die Anwendung direkterer Gegenmaßnahmen nicht aus. Die im Vergleich zu Sufentanil kürzere Wirkdauer des Opiat-Antagonisten ist zu berücksichtigen. Gegebenenfalls kann der Opiat-Antagonist wiederholt oder per Infusion verabreicht werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioid-Anästhetika, ATC-Code: N01AH03

##### Wirkmechanismus

Sufentanil ist ein synthetisches, potentes Opioid mit hoch selektiver Bindung an  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren. Sufentanil wirkt an  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren als vollständiger Agonist.

Sufentanil induziert keine Histaminfreisetzung. Alle Wirkungen von Sufentanil können sofort und vollständig durch Verabreichung eines spezifischen Antagonisten wie Naloxon aufgehoben 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 beein-

Systemorganklasse gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeit*	Anaphylaktischer Schock
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Verwirrtheitszustand	Apathie*, Nervosität*	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Schwindel, Kopfschmerzen, Sedierung	Somnolenz, Parästhesie, Ataxie*, Dystonie*, Hyperreflexie*	Krampfanfälle, Koma
<b>Augenerkrankungen</b>			Sehstörungen	Miosis
<b>Herzerkrankungen</b>		Erhöhte Herzfrequenz	Erniedrigte Herzfrequenz*	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Erhöhter Blutdruck, Erniedrigter Blutdruck		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Atemdepression	Apnoe	Atemstillstand
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Dyspepsie	Mundtrockenheit	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Pruritus	Hyperhidrose, Hautausschlag, Trockene Haut*	Erythem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Unwillkürliche Muskelspasmen, Muskelzucken*		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Harnretention		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Fieber		Schüttelfrost, Asthenie	Arzneimittelenzugssyndrom

\* siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

flusst werden, die sowohl die Schmerzwahrnehmung als auch die Schmerzantwort betreffen. Beim Menschen ist die analgetische Potenz von Sufentanil 7- bis 10-fach höher als die von Fentanyl und 500- bis 1.000-fach höher als die von Morphin (peroral). Aufgrund seiner hohen Lipophilie kann Sufentanil sublingual angewendet und ein schneller Eintritt der analgetischen Wirkung erreicht werden.

#### Sekundäre pharmakodynamische Wirkungen

##### **Atemdepression**

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

##### **Weitere zentralnervöse Wirkungen**

Es ist bekannt, dass hohe Dosen von intravenös angewendetem Sufentanil zu Muskelstarre führen, die wahrscheinlich das Ergebnis einer Wirkung auf die Substantia nigra und das Striatum ist. Eine hypnotische Aktivität kann durch Veränderungen im EEG nachgewiesen werden.

##### **Gastrointestinale Wirkungen**

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

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

##### **Kardiovaskuläre Wirkungen**

Niedrige Dosen von intravenösem Sufentanil, die wahrscheinlich mit vagaler (cholinerg) Aktivität verbunden sind, führen zu

leichter Bradykardie und leicht reduziertem systemischem Gefäßwiderstand ohne signifikante Senkung des Blutdrucks (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### **Analgesie:**

Die Wirksamkeit von Zalviso hinsichtlich der patientengesteuerten Analgesie wurde in 3 klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit akuten postoperativen nozizeptiven und viszeralen Schmerzen (postoperative Schmerzen nach größeren Bauchoperationen und orthopädischen Eingriffen) nachgewiesen: 2 Studien waren placebokontrollierte Doppelblindstudien (Zalviso n = 430 Patienten; Placebo n = 161 Patienten) und 1 Studie war eine offene, aktiv kontrollierte Studie (Zalviso n = 177 Patienten; Morphin n = 180 Patienten).

Die Patienten wurden mit dem Zalviso-Dosierungsschema von 15 Mikrogramm Sufentanil sublingual bei Bedarf mit einer Sperrzeit von mindestens 20 Minuten über einen Zeitraum von 72 Stunden behandelt.

In den placebokontrollierten Phase-III-Studien wurde die Überlegenheit gegenüber Placebo für den primären Endpunkt, die zeitgewichtete Summe der Schmerzintensitätsdifferenz gegenüber dem Ausgangswert über 48 Stunden (SPID48;  $p \leq 0,001$ ), und die sekundären Endpunkte, zeitgewichtete SPID ( $p \leq 0,004$ ), totale Schmerzreduktion (TOTPAR;  $p \leq 0,004$ ) und Gesamtbeurteilung durch den Patienten

( $p \leq 0,007$ ), über 24, 48 und 72 Stunden nachgewiesen. In diesen Studien hatte nach 48 Stunden mehr als die Hälfte der Patienten in der Zalviso-Gruppe eine relevante 30 %-ige Schmerzreduktion (viszeraler Schmerz 60 %, nozizeptiver Schmerz 54,9 %).

Die Methode der Schmerzkontrolle mit Zalviso wurde von einem signifikant höheren Anteil der Patienten (78,5 %) als „gut“ oder „ausgezeichnet“ eingestuft als die intravenöse patientengesteuerte Analgesie mit Morphin (65,5 %) (primärer Endpunkt nach 48 Stunden;  $p = 0,007$ ). Die Patienten berichteten in allen 3 Phase-III-Studien über eine klinisch bedeutsame Schmerzlinderung innerhalb der ersten Stunde der Behandlung mit Zalviso (Schmerzintensitätsdifferenz gegenüber dem Ausgangswert und Gesamtansprechen des Schmerzes  $> 1$  NRS). Zalviso wurde von medizinischem Fachpersonal auch als einfacher anzuwenden eingestuft ( $p = 0,017$ ).

Wie in der aktiv kontrollierten Studie nachgewiesen wurde, war die durchschnittliche Zeit zwischen den Dosen während der ersten 48 Stunden bei Zalviso annähernd doppelt so lang wie bei der intravenösen patientengesteuerten Analgesie mit Morphin (etwa 80 Minuten im Vergleich zu etwa 45 Minuten).

Die Patienten, die in den drei kontrollierten Studien mit Zalviso zwischen 48 und 72 Stunden behandelt wurden, wendeten eine breite Spanne der verfügbaren 216 Dosen an. Der Mittelwert der angewendeten Dosen betrug 49 Dosen je Patient (Bereich 8–153 Dosen), wobei die Mehrzahl der Patienten (69,7 %) zwischen 24 und 72 Dosen anwendete.



### Atemdepression

Analgetische Dosen von Zalviso führten in den klinischen Studien bei einigen Patienten zu atemdepressorischen Wirkungen. In der aktiv kontrollierten Phase-III-Studie war das Ausmaß der Abnahme der Sauerstoffsättigung zwischen der Zalviso-Gruppe und der Gruppe mit intravenösem patientengesteuertem Morphin vergleichbar. Nach Verabreichung von Zalviso Sublingualtabletten mit dem Applikationsgerät kam es jedoch bei einem statistisch signifikant niedrigeren Prozentsatz von Patienten zu Episoden einer Sauerstoffsättigung (19,8%) als in der Gruppe mit i. v. Morphin-PCA (30,0%). Klinische Studien haben gezeigt, dass intravenös angewendetes Sufentanil seltener eine Atemdepression hervorruft als äquivalenter Dosen von Fentanyl.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Pharmakokinetik von Sufentanil nach sublingualer Anwendung kann als Drei-Kompartiment-Modell mit Resorption erster Ordnung beschrieben werden. Diese Art der Anwendung führt durch Vermeidung des intestinalen Metabolismus und des First-Pass-Metabolismus durch CYP 3A4 in der Leber zu einer höheren absoluten Bioverfügbarkeit.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Einzelgabe von Zalviso betrug relativ zu einer einminütigen intravenösen Infusion von 15 Mikrogramm Sufentanil 59%. Im Vergleich dazu ist die Bioverfügbarkeit von 9% nach oraler Einnahme (geschluckt) deutlich niedriger. In klinischen Studien sank die Bioverfügbarkeit bei wiederholter Anwendung auf 37,6%.

Eine Studie mit buccaler Anwendung zeigte eine erhöhte Bioverfügbarkeit von 78%, wenn die Tabletten vor den unteren Schneidezähnen platziert wurden.

Maximale Konzentrationen von Sufentanil werden etwa 50 Minuten nach einer Einzeldosis erreicht; diese Zeit verkürzt sich nach wiederholter Gabe auf annähernd 20 Minuten. Wurde Zalviso alle 20 Minuten angewendet, wurden nach 13 Dosen Steady-State-Plasmakonzentrationen erreicht.

### Verteilung

Das zentrale Verteilungsvolumen nach intravenöser Anwendung von Sufentanil beträgt ungefähr 14 Liter und das Verteilungsvolumen im Steady State etwa 350 Liter.

### Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich in Leber und Dünndarm. Sufentanil wird beim Menschen überwiegend durch das Enzymsystem Cytochrom P450 3A4 metabolisiert (siehe Abschnitt 4.5). Sufentanil wird rasch zu einer Reihe von inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei die oxidative N- und O-Dealkylierung die hauptsächlichsten Abbauelemente sind.

### Elimination

Die Gesamtplasmaclearance nach einmaliger intravenöser Gabe beträgt etwa 917 l/min.

Annähernd 80% der intravenös angewendeten Dosis von Sufentanil werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden. Nur

2% der Dosis werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Clearance wird weder durch ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Nierenfunktionsparameter, Leberfunktionsparameter noch durch gleichzeitige Anwendung von CYP 3A4-Substraten beeinflusst.

Klinisch relevante Plasmaspiegel werden überwiegend eher durch die Zeit bestimmt, in der nach Absetzen der Anwendung die Sufentanil-Plasmakonzentration von  $C_{max}$  auf 50% der  $C_{max}$  abfällt (kontextsensitive Halbwertszeit bzw.  $CST_{1/2}$ ) als durch die terminale Halbwertszeit. Nach einer Einzeldosis betrug die mediane  $CST_{1/2}$  2,2 Stunden und stieg nach Mehrfachgabe auf einen Medianwert von 2,5 Stunden an. Die sublinguale Anwendung verlängert somit die Wirkdauer von intravenös angewendetem Sufentanil ( $CST_{1/2}$  0,14 Stunden) erheblich. Nach Einzelgabe und nach wiederholter Anwendung wurden ähnliche  $CST_{1/2}$ -Werte beobachtet, was beweist, dass die Wirkdauer nach Mehrfachgabe der Sublingualtablette vorhersehbar und konstant ist. Nach Einzelgabe einer 15 Mikrogramm Sufentanil Sublingualtablette wurden mittlere terminale Halbwertszeiten im Bereich von 6 bis 10 Stunden beobachtet. Nach Mehrfachgaben wurde eine längere mittlere terminale Halbwertszeit von bis zu 18 Stunden festgestellt, was auf die höheren Plasmakonzentrationen von Sufentanil nach wiederholter Gabe und auf die Möglichkeit, diese Konzentrationen über einen längeren Zeitraum quantifizieren zu können, zurückzuführen ist.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der Sufentanil-Plasmakonzentrationen nach Anwendung von Zalviso bei Patienten und gesunden Probanden ( $n = 700$ ), die 75 Patienten mit mäßig eingeschränkter und 7 Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion einschloss, wurde die Nierenfunktion nicht als signifikante Kovariate der Clearance identifiziert. Aufgrund der begrenzten Anzahl der untersuchten Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte Zalviso bei derartigen Patienten jedoch mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Zalviso bei Patienten und gesunden Probanden ( $n = 700$ ), die 13 Patienten mit mäßig eingeschränkter und 6 Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion einschloss, wurde die Leberfunktion nicht als signifikante Kovariate der Clearance identifiziert. Aufgrund der begrenzten Anzahl der Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion konnte ein potenzieller Effekt der Leberfunktionsstörung als Kovariate der Clearance möglicherweise nicht nachgewiesen werden. Deshalb sollte Zalviso bei derartigen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Zalviso bei Kindern und Jugendlichen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Die pharmakokinetischen Daten zur intravenösen Gabe von Sufentanil bei Kindern sind begrenzt.

### Ältere Patienten

Zur Anwendung von Zalviso bei älteren Patienten wurden keine speziellen Populationsstudien durchgeführt. Pharmakokinetische Daten aus Untersuchungen mit intravenöser Anwendung von Sufentanil ergaben keine altersbedingten Unterschiede. In den placebokontrollierten Phase-III-Studien waren ungefähr 20% der eingeschlossenen Patienten in höherem Alter ( $\geq 75$  Jahre) und etwa 30% 65 bis 75 Jahre alt. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte einen Alterseffekt, d. h. eine Abnahme der Clearance bei älteren Menschen (über 65 Jahre) um 27%. Da diese altersbedingte Abnahme geringer ist als die beobachtete interindividuelle Variabilität der Expositionsparameter von Sufentanil von 30–40%, wird dieser Effekt nicht als klinisch relevant angesehen, insbesondere wenn man davon ausgeht, dass Zalviso nur ‚bei Bedarf‘ angewendet wird.

### Populationspharmakokinetik

Wenn die Patienten die Dosierung selbst steuerten, um mit Zalviso eine analgetische Wirkung zu erzielen, lagen die Sufentanil-Plasmakonzentrationen während einer zweitägigen Anwendung im Durchschnitt bei 60–100 pg/ml. Alter, Body-Mass-Index (BMI) oder leichte bis mäßige Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion hatten darauf keinen Einfluss.

### Patienten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit dem BMI als Kovariate zeigte, dass sich Patienten mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> Zalviso häufiger verabreichten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Toxizität bei wiederholter Gabe

Sufentanil induzierte bei einer Vielzahl von Labortieren (Hunde, Ratten, Meerschweinchen, Hamster) in Dosen, die über den Analgesie-induzierenden Dosen lagen, und in zwei Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, in denen Sufentanil Sublingualtabletten Syrischen Goldhamstern buccal verabreicht wurden, Opioid-ähnliche Wirkungen.

### Reproduktionstoxizität

Sufentanil war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. In Dosen vom 2,5-fachen der maximalen Dosis beim Menschen, die Ratten und Kaninchen während der Trächtigkeit über einen Zeitraum von 10–30 Tagen intravenös verabreicht wurden, verursachte Sufentanil Embryoletalität. Die embryonale Wirkung wurde als Folge der Toxizität für das Muttertier angesehen. In einer anderen Studie an Ratten, die mit dem 20-fachen der maximalen Dosis beim Menschen in der Phase der Organogenese behandelt wurden, wurden keine negativen Wirkungen beobachtet. Die präklinischen Wirkungen wurden nur nach Verabreichung von Dosen beobachtet, die signifikant über

der maximalen Dosis beim Menschen lagen und sind daher für die klinische Anwendung von geringer Relevanz.

#### Mutagenität

Der Ames-Test ergab keine mutagene Aktivität von Sufentanil. Im Mikrokerntest an weiblichen Ratten führten intravenöse Einzeldosen von Sufentanil in einer Höhe von 80 µg/kg (etwa das 2,5-fache der maximalen intravenösen Dosis beim Menschen) nicht zu strukturellen Chromosomenmutationen.

#### Karzinogenität

Mit Sufentanil wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

#### Lokale Verträglichkeit

Mit Sufentanil Sublingualtabletten wurden zwei Studien zur lokalen Verträglichkeit in der Hamsterbackentasche durchgeführt. Aus diesen Studien wurde geschlossen, dass Zalviso Sublingualtabletten kein oder nur ein minimales Potenzial für lokale Reizungen haben.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)  
Calciumhydrogenphosphat  
Hypromellose  
Croscarmellose-Natrium  
Stearinsäure (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Gelborange S-Aluminiumsalz (E 110)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zalviso wird in einer Polycarbonat-Patrone geliefert, die 40 Sublingualtabletten enthält und in einem Beutel aus Polyesterfilm/LDPE/Aluminiumfolie/LDPE mit einem Sauerstoffabsorber verpackt ist. Zalviso ist in Packungen mit 1, 10 und 20 Patronen sowie in Mehrfachpackungen mit 40 (2 Packungen à 20), 60 (3 Packungen à 20) und 100 (5 Packungen à 20) Patronen erhältlich, entsprechend 40, 400, 800, 1.600, 2.400 bzw. 4.000 Sublingualtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Patrone sollte nur mit dem aus einer Steuerungseinheit und einer Dispensiereinheit bestehenden Zalviso Applikationsgerät angewendet werden, damit die korrekte Anwendung dieses Systems gewährleistet ist. Nach Entnahme aus dem Beutel sollte die Patrone sofort in das Zalviso Applikationsgerät eingesetzt werden.

Das Gerät sollte wie in der vom Gerätehersteller gelieferten Gebrauchsanweisung empfohlen verwendet werden.

Die Anweisungen für die Einstellung des Zalviso Applikationsgeräts durch das medizinische Fachpersonal müssen sorgfältig befolgt werden.

Das Zalviso Applikationsgerät darf nicht verwendet werden, wenn irgendein Bestandteil sichtbar beschädigt ist.

Das voll aufgeladene Zalviso Applikationsgerät ist ohne Wiederaufladung bis zu 72 Stunden funktionsfähig.

Nach dem Absetzen der Behandlung muss das medizinische Fachpersonal die Patrone aus dem Gerät entfernen und nicht verwendete und/oder nicht vollständig leere Patronen entsprechend den nationalen Anforderungen für Betäubungsmittel/Suchtmittel beseitigen. Nicht verwendetes Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal GmbH  
Zieglerstr. 6  
52078 Aachen  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/15/1042/001  
EU/1/15/1042/002  
EU/1/15/1042/003  
EU/1/15/1042/004  
EU/1/15/1042/005  
EU/1/15/1042/006

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
18.09.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2016

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

## 11. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Grünenthal GmbH  
Tel: +49 (0)241 569 1111  
[service@grunenthal.com](mailto:service@grunenthal.com)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt