Piramal Critical Care

Sufenta 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sufenta 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sufentanilcitrat

Jeder ml enthält 50 Mikrogramm Sufentanil (als Sufentanilcitrat).

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 75 Mikrogramm Sufentanilcitrat (entsprechend 50 Mikrogramm Sufentanil).
1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 375 Mikrogramm Sufentanilcitrat (entsprechend 250 Mikrogramm Sufentanil).
1 Ampulle mit 20 ml Injektionslösung enthält 1500 Mikrogramm Sufentanilcitrat (entsprechend 1000 Mikrogramm Sufentanil).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Natrium siehe Abschnitt 4.4

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Sterile, konservierungsmittelfreie, isotonische, wässrige, klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert zwischen 4,5 und 7,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die intravenöse Anwendung von Sufentanil ist indiziert sowohl als analgetische Ergänzung zu Lachgas/Sauerstoff als auch als alleiniges Anästhetikum bei beatmeten Patienten. Es eignet sich besonders für längere und schmerzhafte Eingriffe, bei denen ein starkes Analgetikum benötigt wird, das zur Aufrechterhaltung guter Herz-Kreislauf-Stabilität beiträgt.

Sufenta ist bei Erwachsenen indiziert:
- als analgetische Komponente während der Einleitung und Aufrechterhaltung von balancierten Allgemeinanästhesien.
- als Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei Patienten während großer operativer Eingriffe.
- als Monoanästhetikum.

Anwendung bei Kindern

Sufenta ist indiziert als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung von balancierten Allgemeinanästhesien bei Kindern über 1 Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sufentanil sollte nur von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit dessen Gebrauch und den klinischen Auswirkungen der Anwendung haben.

Dosierung

Die Dosierung von Sufentanil richtet sich nach Alter und Körpergewicht sowie individuell nach der klinischen Situation (klinischer Befund, Begleitmedikation, Narkoseverfahren, Art und Dauer des operativen Eingriffs). Die Wirkung der Initialdosis muss bei Verabreichung weiterer Dosen berücksichtigt werden.

Um eine Bradykardie zu vermeiden, kann eine kleine intravenöse (i. v.) Dosis eines Anticholinergikums unmittelbar vor der Narkoseinduktion verabreicht werden.

Erwachsene

1. Sufenta als analgetische Komponente in balancierten Allgemeinanästhesien:

Einleitungsdosis – intravenös als langsame Injektion oder als Infusion über 2 – 10 Minuten:
0,5 – 5,0 Mikrogramm Sufentanil / kg Körpergewicht
(entsprechend für 70 kg Körpergewicht 0,7 – 7 ml Sufenta)

Erhaltungsdosis – intravenös bei klinischen Zeichen nachlassender Analgesie:
0,15 – 0,7 Mikrogramm Sufentanil / kg Körpergewicht
(entsprechend für 70 kg Körpergewicht 0,2 – 1 ml Sufenta)

2. Sufenta als Monoanästhetikum mit 100 % Sauerstoff (Kardio-/Neurochirurgie):

Einleitungsdosis – intravenös als langsame Injektion oder als Infusion über 2 – 10 Minuten:
8 – 30 Mikrogramm Sufentanil / kg Körpergewicht
(entsprechend für 70 kg Körpergewicht 11,2 – 42 ml Sufenta)

Erhaltungsdosis – intravenös bei klinischen Zeichen nachlassender Analgesie:
0,35 – 1,4 Mikrogramm Sufentanil / kg Körpergewicht
(entsprechend für 70 kg Körpergewicht 0,5 – 2 ml Sufenta)

Besondere Patientengruppen:

Ältere und geschwächte Patienten
Eine Dosisreduktion sollte bei älteren und geschwächten Patienten sowie bei Patienten, die bereits mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Atemdepression verursachen, erwogen werden.

Bei **Patienten unter chronischer Medikation mit Opioiden** oder anamnestisch bekanntem Opioidabusus muss von einem erhöhten Dosisbedarf ausgegangen werden.

Opioide sind bei Patienten mit Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, Leber- und/oder Niereninsuffizienz, bei ausgeprägter Fettleibigkeit, Alkoholismus und bei Beeinträchtigung der Atemfunktion vorsichtig zu titrieren. Für diese Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Kinder ≤ 1 Monat (Neugeborene)

Durch die große Variabilität der pharmakokinetischen Parameter bei Neugeborenen können keine verlässlichen Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder > 1 Monat

Soweit keine Kontraindikation besteht, wird die Prämedikation mit einem Anticholinergikum wie Atropin für alle Dosierungen empfohlen.

Einleitung der Anästhesie

Sufenta kann als langsame Bolusinjektion mit 0,2 – 0,5 Mikrogramm/kg Körpergewicht über 30 Sekunden oder länger in Kombination mit einem Anästhetikum zur Anästhesieeinleitung verabreicht werden. Bei größeren operativen Eingriffen (z. B. am Herzen) können Dosen bis zu 1 Mikrogramm/kg Körpergewicht verabreicht werden.

Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten

Sufenta kann im Rahmen einer balancierten Anästhesie verabreicht werden. Die Dosierung hängt von der Dosis begleitender Anästhetika sowie der Art und Dauer des Eingriffs ab. Einer Initialdosis von 0,3 – 2 Mikrogramm/kg Körpergewicht als langsame Bolusinjektion über mindestens 30 Sekunden können bei Bedarf weitere Bolusgaben von 0,1 – 1 Mikrogramm/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 5 Mikrogramm/kg Körpergewicht bei kardialen Eingriffen folgen.

Hinweis:
Die Erhaltungsdosen sollten individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und auf die vermutliche Restdauer der Operation abgestimmt werden. Bolusgaben von Sufentanil als Monoanästhetikum führen nicht zu einer ausreichenden Narkosetiefe und machen die Gabe zusätzlicher Anästhetika erforderlich.

Art und Dauer der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung.
Für die Anwendung im anästhesiologischen Bereich ist Sufentanil in erster Linie als i. v.-Injektion in unverdünnter Form vorgesehen. Die Gabe von raschen Bolus-Injektionen ist zu vermeiden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei Kombination mit einem Sedativum ist darauf zu achten, dass Analgetikum und Sedativum in getrennten Spritzen verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Dauer des Eingriffs. Sufentanil kann einmalig oder wiederholt angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Sufenta darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opioide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- während der Stillzeit; 24 Stunden nach der Anästhesie kann wieder mit dem Stillen begonnen werden
- unter der Geburt oder während des Kaiserschnitts vor Abnabelung des Kindes, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht
- bei akuten hepatischen Porphyrien
- Bei gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern, oder bei Patienten, die MAO-Hemmerinnerhalb der letzten 14 Tage erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Voraussetzungen für die intravenöse Anwendung sind Intubation und Beatmung. Nach jeder Gabe von Sufentanil sollte der Patient über einen angemessenen Zeitraum sorgfältig überwacht werden.

Sonstige Hinweise

Atemdepression

Sufentanil kann eine dosisabhängige Atemdepression hervorrufen; diese und andere pharmakologische Effekte können durch spezifische Opioidantagonisten aufgehoben werden. Wegen der kurzen Wirkdauer der Antagonisten kann die Atemdepression jedoch erneut auftreten, so dass eine wiederholte Gabe des Antagonisten erforderlich werden kann. Die erforderliche Dosis und das Dosierungsintervall sind von der verabreichten Sufentanil-Dosis und dem Zeitpunkt der letzten Gabe abhängig. Tiefe Anästhesie geht mit einer ausgeprägten Atemdepression einher, die auch noch bis in die postoperative Phase anhalten bzw. in dieser Phase erneut auftreten kann, wenn Sufentanil intravenös verabreicht wurde. Daher ist es unabdingbar, die Patienten in der postoperativen Phase adäquat zu überwachen. Es ist sicherzustellen, dass die apparative und medikamentöse Standardausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO_2 verändern, was sich auf die postoperative Atmung auswirkt.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe (CSA – *central sleep apnea*) und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

Muskelsteifheit

Nach Verabreichung von Sufentanil kann es zum Auftreten von Muskelrigidität einschließlich der Thoraxmuskulatur kommen. Dies kann in der Regel durch die folgenden Maßnahmen verhindert werden:
Langsame intravenöse Injektion (gewöhnlich ausreichend bei niedrigen Dosen); Prämedikation mit einem Benzodiazepin; Einsatz von Muskelrelaxanzien.

Herzerkrankung

Es kann zu Bradykardie bis hin zum Herzstillstand kommen, wenn das vorher gegebenenfalls verabreichte Anticholinergikum unterdosiert oder Sufentanil mit einem nichtvagolytisch wirkenden Relaxans kombiniert wurde. Eine Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Nach schnellen intravenösen Bolus-Injektionen ist über das Auftreten von Husten berichtet worden.

Nicht-epileptische (myo)klonische Bewegungen können auftreten.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Als μ-Opioidrezeptoragonist kann Sufentanil die Motilität des Gastrointestinaltrakts verlangsamen. Sufenta 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. Sufenta sollte daher bei Patienten mit einer Erkrankung des Gallengangs, einschließlich einer akuter Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

Sufentanil kann, wie alle Opioide, einen hemmenden Einfluss auf die Darmmotorik ausüben. Dies ist bei der Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin von Patienten mit entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen zu beachten.

Besondere Patientengruppen

Bei Schädel-Hirn-Trauma und erhöhtem Hirndruck und bei Patienten mit beeinträchtigten Gehirndurchblutung sollte Sufentanil nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Die Gabe von schnellen Bolusinjektionen sollte vermieden werden; bei diesen Patienten geht der vorübergehende Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks mit einer kurz dauernden Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks einher.

Es wird empfohlen, die Dosis bei älteren und geschwächten Patienten zu reduzieren. Besondere Vorsicht ist geboten bei unkontrollierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, verminderter Atemreserve, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Fettleibigkeit, Alkoholkrankheit und bei Patienten, die mit zentraldämpfenden Arzneimitteln behandelt werden. Bei diesen Patienten ist eine länger dauernde postoperative Überwachung angezeigt.

Weiterhin sollte Sufentanil nur mit Vorsicht angewandt werden bei Patienten, die an einer Atemdepression, verminderter Atemfunktion oder -reserve, möglicher Atmungsbeeinträchtigung oder fetalem Distress leiden. Der Patient sollte nach jeder Dosis mindestens eine Stunde eng überwacht werden, da eine frühe Atemdepression auftreten kann.

Da Sufentanil, insbesondere bei hypovolämischen Patienten, eine Hypotension auslösen kann, sollte die beabsichtigte Gesamtdosis vorsichtig titrierend gegeben werden. Es sollten weiterhin angemessene Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen Blutdrucks zur Anwendung kommen.

Kinder und Jugendliche

Durch die große Variabilität pharmakokinetischer Parameter bei Neugeborenen besteht das Risiko einer Über- oder Unterdosierung bei intravenös verabreichtem Sufenta während der Neugeborenenphase (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom

Wenn Frauen Opioide während der Schwangerschaft langfristig erhalten, besteht die Gefahr, dass bei ihren Neugeborenen ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom auftritt (siehe Schwangerschaft).

Physische Abhängigkeit und Toleranz

Sufentanil kann aufgrund seiner morphinartigen Eigenschaften zu physischer Abhängigkeit führen. Wird Sufentanil ausschließlich zur intraoperativen Anästhesie verwendet, ist das Auftreten einer solchen Abhängigkeit nicht zu erwarten. Nach längerer kontinuierlicher Anwendung in der Intensivtherapie kann sich dagegen eine physische Abhängigkeit entwickeln. Entzugserscheinungen sind möglich nach einer Behandlungsdauer von mehr als einer Woche und wahrscheinlich nach mehr als zwei Wochen. Die folgenden Empfehlungen sind zu beachten:

1. Die Sufentanil-Dosis sollte das erforderliche Maß nicht überschreiten.
2. Die Dosierung ist langsam über mehrere Tage zu reduzieren.
3. Zur Unterdrückung von Entzugserscheinungen kann bei Bedarf Clonidin eingesetzt werden.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch oder Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.
Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Sufenta 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 eines Suchtverhaltens (*drug-seeking behaviour*) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Absetzen der Therapie und Entzugssyndrom

Körperliche Abhängigkeit kann zu akuten Entzugssymptomen nach abruptem Absetzen oder einer signifikanten Dosisreduktion von Opioiden führen. Die wiederholte Gabe in kurzen Abständen über längere Zeiträume kann nach Absetzen der Therapie zur Entstehung eines Entzugssyndroms führen. Nach dem Absetzen von Sufenta wurden in seltenen Fällen Symptome wie Tachykardie, Hypertonie und Agitiertheit bei plötzlicher Beendigung der Infusion berichtet, insbesondere nach längerer Verabreichung über mehr als drei Tage. In diesen Fällen waren eine Wiederaufnahme und ein Ausschleichen der Infusion vorteilhaft. Die Anwendung von Sufenta bei künstlich beatmeten intensivmedizinisch betreuten Patienten über einen Zeitraum länger als drei Tage wird nicht empfohlen.

Risiko durch gleichzeitige Anwendung von Depressiva des Zentralnervensystems (ZNS), insbesondere Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Sufenta und das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln, insbesondere Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-verwandten Mitteln, bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für eine tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod erhöhen. Wenn entschieden wird, Sufenta gleichzeitig mit einem das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimittel, insbesondere einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-verwandten Mittel, zu verabreichen, sollte die niedrigste wirksame Dosis beider Arzneimittel für die kürzest mögliche gleichzeitige Anwendung verabreicht werden. Die Patienten sind sorgfältig hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und tiefen Sedierung zu überwachen. Insofern wird nachdrücklich empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer darauf hinzuweisen, dass auf diese Symptome zu achten ist (siehe Abschnitt 4.5).

Opioidinduzierte Hyperalgesie

Bei der opioidinduzierten Hyperalgesie (OIH) handelt es sich um ein paradoxes Ansprechen auf ein Opioid (insbesondere in hohen Dosen oder bei chronischer Anwendung), bei dem es trotz stabiler oder erhöhter Opioid-Exposition zu einer verstärkten Schmerzwahrnehmung kommt.
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.

Sufenta 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung
1 ml und 5 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml-Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Sufenta 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung
20 ml Ampulle: Dieses Arzneimittel enthält 70,8 mg Natrium pro 20 ml-Ampulle, entsprechend 3,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfende Arzneimittel
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Barbituraten, Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, Etomidat, Opioiden, Tranquilizern, Neuroleptika, Alkohol, Allgemeinanästhetika oder anderen zentraldämpfenden Substanzen ist mit einer wechselseitigen Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung und der Atemdepression zu rechnen.

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

Wenn Patienten diese zentral dämpfenden Substanzen erhalten haben, ist eine niedrigere Dosis Sufenta als üblich erforderlich. Die gleichzeitige Anwendung mit Sufenta bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen (siehe Abschnitte 4.4).

Wirkung von Sufenta auf andere Arzneimittel

Nach der Gabe von Sufenta soll die Dosis anderer zentral dämpfender Substanzen verringert werden. Dies ist insbesondere nach einer Operation von Bedeutung, da eine tiefe Analgesie von einer merklichen Atemdepression begleitet wird, die während der postoperativen Periode anhalten oder wieder auftreten kann. Die Anwendung eines zentral dämpfenden Arzneimittels, wie eines Benzodiazepins oder verwandten Arzneimitteln, während dieser Periode kann das Risiko einer Atemdepression überproportional erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen kann zu einem Blutdruckabfall führen.

Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren
Sufentanil wird hauptsächlich über das humane Enzym CYP3A4 metabolisiert. Wenngleich bisher *in vivo* keine Inhibition durch Erythromycin (einen bekannten CYP3A4-Inhibitor) beobachtet wurde, weisen *in-vitro*-Daten auf eine mögliche Inhibition des Abbaus von Sufentanil durch andere potente CYP3A4-Enzyminhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) hin.
Dies könnte das Risiko einer verlängerten oder verzögert einsetzenden Atemdepression erhöhen.
Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel erfordert besondere Sorgfalt und Beobachtung des Patienten; insbesondere kann eine Dosisreduktion von Sufentanil erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sufentanil in hoher Dosierung und von Lachgas kann es zu einem Abfall von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen kommen.

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, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, erhöhen. Monoaminoxidase-Inhibitoren dürfen in den 2 Wochen vor oder gleichzeitig mit der Anwendung von Sufenta nicht eingenommen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sufentanil und Vecuronium oder Suxamethonium kann zu einer Bradykardie führen, insbesondere wenn der Puls bereits präoperativ (z. B. unter einer Therapie mit Calcium-Kanalblockern oder ß-Blockern) verlangsamt ist. In diesen Fällen muss die Dosis von einem oder von beiden Arzneistoffen reduziert werden.

Midazolam kann die Wirksamkeit von Sufentanil reduzieren.
Die gleichzeitige Verabreichung einer Magnesiumsulfat-Infusion kann den Sufentanilbedarf verringern

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Sufentanil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, teratogene Effekte wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Sufenta darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (Nutzen-Risiko-Abwägung).

Die chronische Anwendung eines Opioids während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu einer Drogenabhängigkeit führen, die zum Neugeborenenentzugssyndrom führen kann. Wenn bei einer schwangeren Frau über einen längeren Zeitraum ein Opioidkonsum erforderlich ist, informieren Sie die Patientin über das Risiko eines Neugeborenen-Opioidentzugssyndroms.

Sufentanil passiert die menschliche Plazenta schnell mit einem linearen Anstieg bei steigender mütterlicher Plasmakonzentration. Das Verhältnis der umbilikalvenösen zur maternalen Konzentration beträgt 0,81.
Die intravenöse Verabreichung bei der Geburtshilfe (einschließlich Sectio caesarea) ist kontraindiziert, da Sufentanil, gleich anderen Opioiden, die Plazenta passiert und eine Atemdepression beim Neugeborenen bewirken kann.
Unterstützende Beatmungsgeräte müssen sofort verfügbar sein, wenn dies für Mutter und Kind erforderlich ist. Ein Opioid-Antagonist für das Kind muss immer verfügbar sein.

Stillzeit

Sufentanil wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher ist Sufentanil bei stillenden Müttern kontraindiziert.
Unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Daten kann vierundzwanzig Stunden nach dem Ende einer Narkose wieder mit dem Stillen begonnen werden.

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

Der Patient sollte nur aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen, wenn nach Gabe von Sufentanil eine angemessene Zeit verstrichen ist. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sufentanil wurde bei 650 Studienteilnehmern, die Sufentanil in 6 klinischen Studien erhielten, untersucht. 78 dieser Studienteilnehmer nahmen an

2 Studien teil, in denen Sufentanil intravenös als analgetische Komponente während der Einleitung und Aufrechterhaltung von Kombinationsnarkosen bei großen chirurgischen Eingriffen (Bypass der Koronararterie oder Operation am offenen Herzen) verabreicht wurde. Die verbleibenden 572 Studienteilnehmer nahmen an 4 Studien teil, bei denen Sufentanil epidural postoperativ allein oder als ergänzendes analgetisches Mittel zu epidural verabreichtem Bupivacain für die Behandlung von Schmerzen während der Wehen und bei vaginaler Entbindung verabreicht wurde. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Sufentanil und lieferten Sicherheitsdaten.

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (Inzidenz ≥ 5 %) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Sedierung (19,5 %), Pruritus (15,2 %), Übelkeit (9,8 %) und Erbrechen (5,7 %).

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Sufentanil berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle

c) Kinder und Jugendliche

Ein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ist nicht zu erwarten.

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 dem

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

für Österreich zuständigen
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

Systemorganklasse	**Nebenwirkungen**				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**sehr selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Rhinitis		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen			Apathie, Nervosität		
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung	neonataler Tremor, Schwindel, Kopfschmerz	Ataxie, neonatale Dyskinesie, Dystonie, Hyperreflexie, gesteigerte Muskelspannung, neonatale Hypokinese, Somnolenz		Koma, Konvulsionen, unwillkürliche Muskelkontraktionen
Augenerkrankungen			Sehstörung		Miosis
Herzerkrankungen		Tachykardie	atrio-ventrikulärer Block, Zyanose, Bradykardie, Arrhythmie, anomales Elektrokardiogramm		Herzstillstand
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Blässe			Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		neonatale Zyanose	Bronchospasmus, Hypoventilation, Dysphonie, Husten*, Schluckauf, Atemwegserkrankungen		Atemstillstand, Apnoe, Atemdepression, Lungenödem, Laryngospasmus

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Übelkeit			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Hautverfärbung	allergische Dermatitis, Hyperhidrose, Hauterkrankung, Hautausschlag, neonataler Hautausschlag, trockene Haut		Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelzuckungen	Rückenschmerzen, verminderte neonatale Muskelspannung, Muskelrigidität		Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnverhalt, Harninkontinenz			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	Hypothermie, erniedrigte Körpertemperatur, erhöhte Körpertemperatur, Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen		

* bei schnellen intravenösen Bolusinjektionen tritt Husten sehr häufig auf

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome:
Bei Überdosierung kann es zu einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkung und der Nebenwirkungen kommen. Es kann eine Atemdepression auftreten, deren Schweregrad von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann.
Behandlung:
Bei Hypoventilation bzw. Apnoe sollte Sauerstoff gegeben werden und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung ist angezeigt. Ein spezifischer Opioidantagonist kann zur Anwendung kommen, um die Atemdepression zu kontrollieren. Dies schließt die Anwendung von mehr unmittelbaren Gegenmaßnahmen nicht aus. Wegen der kurzen Wirkdauer des Antagonisten kann die Atemdepression jedoch erneut auftreten, so dass eine wiederholte Gabe des Antagonisten erforderlich werden kann.

Wenn die Atemdepression mit Muskelrigidität einhergeht, kann die intravenöse Anwendung eines Muskelrelaxans angezeigt sein, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu ermöglichen.

Der Patient sollte sorgfältig überwacht sowie eine normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsaufnahme gewährleistet werden. Ursache einer schweren oder andauernden Hypotension kann eine Hypovolämie sein. Sie wird mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Opioidanästhetika
ATC-Code: N01AH03

Sufentanil, ein hochpotentes Opioidanalgetikum, ist ein spezifischer μ-Agonist mit einer im Vergleich zu Fentanyl 7- bis 10-mal höheren Affinität zu den μ-Rezeptoren. Die analgetische Potenz ist etwa 500 – 1000-mal stärker als die von Morphin. Nach intravenöser Gabe wird das Wirkmaximum innerhalb weniger Minuten erreicht.

Wesentliche Erkenntnisse aus den pharmakologischen Studien waren kardiovaskuläre Stabilität, Fentanyl-analoge EEG-Reizantworten und fehlende Immunsuppression, Hämolyse oder Histaminfreisetzung. Eine mögliche Bradykardie wird, wie bei anderen Opioiden, durch Wirkung am zentralen Vaguskern erklärt. Herzfrequenzsteigerungen durch Pancuronium werden durch Sufentanil nicht oder nur geringfügig unterdrückt.

Sufentanil besitzt eine hohe therapeutische (und Sicherheits-) Breite (LD_{50}/ED_{50} für den niedrigsten Analgesiegrad) bei Ratten. Mit 25211 ist dieser Quotient höher als der von Fentanyl (277) oder Morphin (69,5). Aufgrund einer begrenzten Akkumulation und schnellen Elimination aus den Speicherkompartimenten kommt es zu einer schnellen Erholung. Die analgetische Wirkung ist dosisabhängig und kann dem operationsbedingten Schmerzniveau angepasst werden.

Sufentanil kann in Abhängigkeit von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit Rigor, Euphorie, Miosis und Bradykardie verursachen. Die Wirkung von Sufentanil kann durch die Gabe eines Opioidantagonisten abgeschwächt bzw. aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sufentanil ist ein synthetisches Opioid mit μ-agonistischen pharmakologischen Wirkungen.

Verteilung

Studien mit intravenösen Dosen von 250 – 1500 Mikrogramm Sufentanil, in denen über einen längeren Zeitraum Messungen der Serumkonzentrationen durchgeführt wurden, zeigten folgende Ergebnisse:

Die Halbwertszeiten der Verteilungsphase betrugen 2,3 – 4,5 Minuten und 35 – 73 Minuten, das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment 14,2 l und im Steady state 344 l. Für den Abfall der Plasmakonzentration vom therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich sind die Halbwertszeiten der Verteilungsphase bestimmend, nicht die terminale Halbwertszeit (4,1 h nach 250 Mikrogramm bis 10 – 16 h nach 500 – 1500 Mikrogramm). Im untersuchten Dosisbereich zeigt die Pharmakokinetik von Sufentanil einen linearen Verlauf.

Die Plasmaproteinbindung von Sufentanil beträgt ca. 92,5 %.

Metabolismus

Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich in Leber und Dünndarm. Sufentanil wird hauptsächlich über das humane Enzym Cytochrom P450 3A4 metabolisiert.

Elimination

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Sufentanil beträgt 784 (Bereich

656 – 938) Minuten. Aufgrund der methodisch bedingten Nachweisgrenze ergab sich nach der 250 Mikrogramm Dosis eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit (240 Minuten) als nach 1500 Mikrogramm. Die Plasma-Clearance beträgt 917 ml/min. Annähernd 80 % der zugeführten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, nur 2 % der Dosis als unveränderte Substanz.

Besondere Patientengruppen
Lebererkrankungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose ist im Vergleich zu Kontrollpersonen das Verteilungsvolumen leicht erhöht und die totale Clearance leicht erniedrigt. Dies resultiert in einer signifikant verlängerten Halbwertszeit von ca. 30 %, welche eine längere postoperative Überwachungszeit verlangt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nierenerkrankungen

Im Steady-state unterscheiden sich das Verteilungsvolumen, die totale Clearance und die terminale Eliminationshalbwertszeit bei Patienten während der Dialyse und bei Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterziehen, nicht von gesunden Kontrollpersonen. Die Fraktion an freiem Sufentanil in dieser Population unterscheidet sich nicht von gesunden Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Informationen für Kinder sind begrenzt.

Die Plasmaproteinbindung ist bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen niedriger und steigt mit dem Alter an. Bei Neugeborenen ist ca. 80,5 % des Sufentanils an Proteine gebunden im Vergleich zu 88,5 % bei Säuglingen, 91,9 % bei Kindern und 92,5 % bei Erwachsenen.

Nach Verabreichung eines intravenösen Sufentanil-Bolus von 10 – 15 Mikrogramm/kg Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten in der Herzchirurgie kann die Pharmakokinetik von Sufentanil durch eine triexponentielle Kurve wie bei Erwachsenen beschrieben werden (siehe Tabelle). Die Plasmaclearance bezogen auf das Körpergewicht war bei Säuglingen und Kindern im Vergleich zu Jugendlichen höher, wobei deren Plasmaclearance-Raten vergleichbar mit denen von Erwachsenen waren. Bei Neugeborenen war die Plasmaclearance signifikant geringer und wies eine große Variabilität auf (Bereich 1,2 bis 8,8 ml/min/kg; ein einzelner Wert lag bei 21,4 ml/min/kg). Neugeborene zeigten ein größeres Verteilungsvolumen im Steady-State und eine verlängerte Halbwertszeit. Pharmakodynamische Unterschiede, beruhend auf Unterschieden pharmakokinetischer Parameter, können größer sein, wenn die ungebundene Fraktion berücksichtigt wird.

Siehe Tabelle

Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Sufentanil bei Kindern nach Verabreichung von 10 – 15 Mikrogramm/kg Körpergewicht Sufentanil als einzelne intravenöse Bolusgabe (N = 28)

Alter	N	V_{dss} (l/kg) Mittelwert (± SD)	$t_{1/2\beta}$ (min) Mittelwert (± SD)	CL (ml/kg/min) Mittelwert (± SD)
Neugeborene (0 – 30 Tage)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Säuglinge (1 – 23 Monate)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Kinder (3 – 11 Jahre)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Jugendliche (13 – 18 Jahre)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

CL = Plasmaclearance, bezogen auf das Körpergewicht; N = Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten; SD = Standardabweichung; $t_{1/2\beta}$ = Halbwertszeit in der Eliminationsphase; V_{dss} = Verteilungsvolumen im Steady State. Die genannte Altersspanne entspricht derjenigen der pädiatrischen Studienteilnehmer.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezüglich akuter Toxizität siehe Abschnitt 4.9

Subakute und chronische Toxizität

Sufentanil zeigte bei täglicher Injektion über einen Monat die für narkotische Analgetika typischen Effekte. Bei Hunden wurde Ataxie, Hypoxie, Mydriasis und Schlaf beobachtet. Ratten zeigten Exophthalmus, Muskelstarre und einen Verlust des Aufrichtreflexes. Bei allen Tieren kam es zu einer verminderten Futteraufnahme und damit zu einer Gewichtsabnahme. Dadurch und durch die täglich wiederholt eintretende Reduktion der physischen Aktivität sind auch die unspezifischen Toxizitätszeichen zu erklären.

Reproduktionstoxizität

Sufentanil passiert die Plazenta und erreicht in Rattenfeten eine Konzentration von 33 % der im mütterlichen Plasma gemessenen Spitzenkonzentration. Auswirkungen auf die Reproduktion (Fertilitätsstörungen, embryotoxische Wirkungen, fetotoxische Wirkungen, Neugeborenensterblichkeit) wurden in Untersuchungen an Ratten und Kaninchen erst im für die Elterntiere toxischen Dosisbereich festgestellt (entsprechend dem 2,5-fachen der Dosis beim Menschen für 10 – 30 Tage). Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

Mutagenität

Aus den vorliegenden Mutagenitätsstudien ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Sufentanil.

Tumorerzeugendes Potenzial

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit im unversehrten Behältnis beträgt 4 Jahre. Das Verfalldatum dieses Arzneimittels ist auf dem Etikett der Ampulle und auf der Faltschachtel aufgedruckt. Nach Ablauf dieses Datums darf das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.
Die Ampullen sind nur zur einmaligen Entnahme geeignet. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen in Deutschland und Österreich:
5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung
10 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung
5 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung
10 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung
1 Ampullen zu je 20 ml Injektionslösung
5 Ampullen zu je 20 ml Injektionslösung
10 Ampullen zu je 20 ml Injektionslösung

In Deutschland
Klinikpackung (gebündelt):
25 (5 × 5) Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

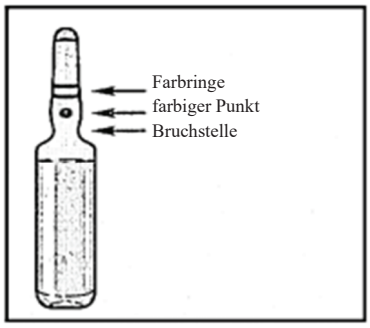
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sufentanil kann mit physiologischer Natriumchlorid- oder Glucose-Lösung gemischt werden. Diese Verdünnungen sind kompatibel mit Plastik-Infusionsbestecken. Die Verdünnungen sollten innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung appliziert werden. Restmengen der unverdünnten oder verdünnten Lösungen sind zu verwerfen. Bei gleichzeitiger Anwendung eines Sedativums sollten beide Substanzen getrennt verabreicht werden.

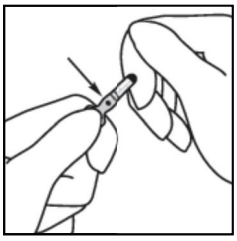
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Öffnen der Ampullen

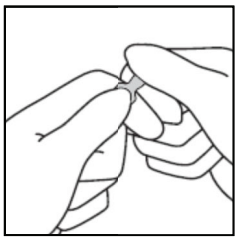
Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie die Ampulle öffnen.



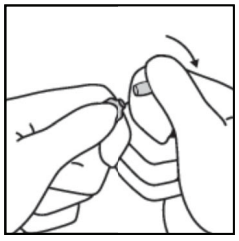
Fassen Sie die Ampulle so zwischen Daumen und Zeigefinger, dass die Spitze der Ampulle frei bleibt.



Fassen Sie mit der anderen Hand die Spitze der Ampulle, indem Sie den Zeigefinger an den Hals der Ampulle und den Daumen auf den farbigen Punkt parallel zu den Farbringen legen.



Während Sie die Ampulle mit der einen Hand festhalten, belassen Sie den Daumen der anderen Hand weiter auf dem farbigen Punkt und brechen die Spitze der Ampulle scharf ab.



Bei versehentlichem Hautkontakt soll die betroffene Stelle mit Wasser gewaschen werden. Es sollen keine Seife, Alkohol oder andere Reinigungsmittel verwendet werden, die chemische oder physikalische Hautschäden verursachen könnten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B. V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

In Deutschland

Sufenta 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Zul.-Nr.:7692.00.00

In Österreich

Sufenta 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Z. Nr.: 1-18247

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

In Deutschland

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.01.1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.09.2006

In Österreich
Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1987
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

09/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG / REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

In Deutschland:
Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

In Österreich:
Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt