

Sufenta epidural, 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sufenta epidural, 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sufentanilcitrat.

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 15 Mikrogramm Sufentanilcitrat (entsprechend 10 Mikrogramm Sufentanil).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Natrium 3.54 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sufenta epidural ist bei Erwachsenen als ergänzendes analgetisches Mittel zu epidural verabreichtem Bupivacain indiziert:

- für die postoperative Behandlung von Schmerzen nach allgemein chirurgischen, thorakalen und orthopädischen Eingriffen und nach einem Kaiserschnitt.
- für die Behandlung von Schmerzen während der Wehentätigkeit und vaginalen Entbindungen.

Anwendung bei Kindern

Sufenta epidural ist indiziert für die postoperative Behandlung von Schmerzen nach allgemein chirurgischen, thorakalen oder orthopädischen Eingriffen bei Kindern, die 1 Jahr und älter sind.

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. Die epidurale Verabreichung darf nur durch einen Arzt erfolgen, der hinreichend erfahren in der Technik der epiduralen Applikation ist. Die korrekte Position der Nadel oder des Katheters muss vor der Verabreichung überprüft werden.

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.

Für die postoperative Behandlung von Schmerzen nach allgemein chirurgischen, thorakalen und orthopädischen Eingriffen und nach einem Kaiserschnitt:

Erwachsene

Unter Berücksichtigung von Risikofaktoren wird folgendes Dosierungsschema bei Erwachsenen empfohlen:

Nach präoperativer Anlage eines Periduralkatheters, dessen Lage durch Verabreichen einer Testdosis kontrolliert wurde, kann intraoperativ eine epidurale Aufsattdosis verabreicht werden: 10–15 ml Bupivacain 0,25 % plus 1 Mikrogramm Sufentanil/ml.

In der postoperativen Phase sollte eine kontinuierliche epidurale Applikation von Bupivacain 0,175 % plus 1 Mikrogramm Sufentanil/ml als Basisinfusion zur Analgesie mit einer Infusionsrate von anfänglich 5 ml/Stunde und zur Aufrechterhaltung mit einer individuellen patientenadaptierten Infusionsrate von 4–14 ml/Stunde erfolgen.

Bei Bedarf sollte der Patient die Möglichkeit zu Bolus-Injektionen von 2 ml über ein patientengesteuertes Spritzenpumpensystem haben. Eine an der Spritzenpumpe voreingestellte Sperzeit von 20 Minuten für eine weitere Bolus-Gabe wird empfohlen.

Für die Behandlung von Schmerzen während der Wehentätigkeit und vaginalen Entbindungen:

Ein Zusatz von 10 Mikrogramm Sufentanil in Verbindung mit epidural verabreichtem Bupivacain (0,125 %–0,25 %) gewährleistet eine länger andauernde und bessere Analgesie. Um eine bessere Durchmischung von Bupivacain und Sufentanil in der Spritze zu erreichen, sollte zuerst Sufentanil und dann Bupivacain im gewünschten Verhältnis aufgezogen werden.

Falls notwendig kann das optimale Gesamtvolumen von 10 ml durch Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung erreicht werden. Zwei weitere Injektionen dieser Kombination können bei Bedarf verabreicht werden, wobei eine Pause von mindestens 30 min. zwischen den Einzelgaben eingehalten und die Höchstdosis von Bupivacain berücksichtigt werden sollte. Eine Gesamtdosis von 30 Mikrogramm Sufentanil sollte nicht überschritten werden.

Besondere Patientengruppen:

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 Opioidabus muss von einem erhöhten Dosisbedarf ausgegangen werden.

Bei Leber- und Niereninsuffizienz ist eine möglicherweise verminderte Ausscheidung zu berücksichtigen und gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren.

Kinder und Jugendliche

Sufenta epidural darf Kindern epidural nur durch Anästhesisten verabreicht werden, die in der Epiduralanästhesie bei Kindern und im Management atemdepressiver Wirkungen von Opioiden speziell geschult sind. Entsprechende Geräte zur Reanimation, einschließlich Hilfsmitteln zur Atemwegssicherung und Opioidantagonisten müssen unmittelbar verfügbar sein.

Pädiatrische Patienten müssen mindestens 2 Stunden nach epiduraler Verabreichung von Sufenta epidural auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden.

Die Anwendung von epidural verabreichtem Sufentanil ist bei Kindern lediglich in einer

begrenzten Anzahl von Fällen dokumentiert worden.

Kinder > 1 Jahr:

Eine einzelne intra-operativ verabreichte Bolus-Gabe von 0,25–0,75 Mikrogramm/kg Körpergewicht Sufenta epidural führt zu einer Schmerzlinderung für einen Zeitraum zwischen 1 und 12 Stunden. Die Dauer der tatsächlichen Analgesie wird durch den chirurgischen Eingriff und die gleichzeitige Verabreichung epiduraler Amid-Lokalanästhetika beeinflusst.

Kinder < 1 Jahr:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sufenta epidural bei Kindern jünger als 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Die derzeit verfügbaren Daten für Kinder älter als 3 Monate sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, Empfehlungen zu Dosierungen können jedoch nicht gegeben werden.

Für Neugeborene und Säuglinge jünger als 3 Monate sind keine Daten verfügbar.

Besondere Dosierungshinweise; Art und Dauer der Anwendung

Die beabsichtigte Gesamtdosis sollte vorsichtig titrierend verabreicht werden, insbesondere wenn bei Patienten eine der folgenden Erkrankungen vorliegt: nicht kompensierte Hypothyreose; pulmonale Erkrankungen, vor allem solche mit verminderter Vitalkapazität; Adipositas; Alkoholkrankheit. Bei diesen Patienten ist eine länger dauernde postoperative Überwachung angezeigt.

Hinweis:

Die hergestellten Gemische sind zum sofortigen Gebrauch bestimmt. Restmengen der unverdünnten oder verdünnten Lösungen sind zu verwerfen.

Dauer der Anwendung:

Die Anwendungsdauer bei epiduraler Applikation richtet sich nach dem Verlauf der postoperativen Schmerzen.

Da die fetale Herzfrequenz sich während epiduraler Applikation möglicherweise verändert, ist eine Beobachtung der Herzfrequenz und, falls notwendig, eine entsprechende Behandlung angezeigt.

4.3 Gegenanzeigen

Sufenta epidural darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opiode 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
- bei Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss
- bei schweren Blutungen oder Schock, Sepsis, Infektionen der Injektionsstelle, Veränderungen im Blutbild, Störungen der Blutgerinnung wie Thrombozytopenie und Koagulopathie oder Behandlung mit Antikoagulanzen sowie Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder medizinischen Bedingungen, die die Durchführung einer Epiduralanästhesie kontraindizieren.

Sufenta epidural, 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Durchführung der Periduralanalgesie darf nur unter der Aufsicht eines in der Durchführung von epiduralen Applikationstechniken erfahrenen Arztes erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Bei Schädel-Hirn-Trauma und erhöhtem Hirndruck sollte Sufentanil nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

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 bei epiduraler Anwendung 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. Bei akuten hepatischen Porphyrinen ist die Indikation für eine epidurale Anwendung von Sufentanil eng zu stellen.

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.

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. Die durch Sufenta epidural erzeugte Atemdepression kann länger anhalten als die Wirkung des Opioidantagonisten, daher sollte der Patient weiterhin angemessen überwacht werden. Es ist sicherzustellen, dass die apparative und medikamentöse Standardausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ verändern, was sich auf die postoperative Atmung auswirkt.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opiode 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.

Herzerkrankung

Es kann zu Bradykardie bis hin zum Herzstillstand kommen, wenn das vorher gegebenenfalls verabreichte Anticholinergikum unterdosiert oder Sufentanil mit einem nicht-vagolytisch 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sufenta epidural bei Kindern jünger als 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1).

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. Insbesondere nach längerer kontinuierlicher intravenöser Anwendung in der Intensivtherapie kann sich dagegen eine physische Abhängigkeit entwickeln. Entzugsserscheinungen 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 Entzugsserscheinungen 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 epidural 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 epidural 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 epidural 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 epidural und das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln, insbesondere Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-varianten Mitteln, bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für eine tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod erhöhen. Wenn entschieden wird, Sufenta epidural gleichzeitig mit einem das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimittel, insbesondere einem Benzodiazepin oder einem Benzodiazepin-varianten 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).

Neonatales Arzneimittelentzugssyndrom

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

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.

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Als μ -Opioidrezeptoragonist kann Sufentanil die Motilität des Gastrointestinaltrakts ver-

Sufenta epidural, 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

langsamen. Sufenta epidural 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 epidural sollte daher bei Patienten mit einer Erkrankung des Gallengangs, einschließlich einer akuten Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2 ml-Ampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

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

Gabapentinoide

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

Wirkung von Sufenta epidural auf andere Arzneimittel

Nach der Gabe von Sufenta epidural 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. Wenn gleich 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 epidural 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 β -Blockern) verlangsamt ist. In diesen Fällen muss die Dosis von einem oder von beiden Arzneistoffen reduziert werden.

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 epidural 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 führt. Wenn bei einer schwangeren Frau über einen längeren Zeitraum ein Opioidkonsum erforderlich ist, informieren Sie die Patientin über das Risiko eines Neugeborenen-Opioidentzugssyndroms.

Eine Langzeitbehandlung während der Schwangerschaft kann zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.

Sufentanil passiert die menschliche Plazenta schnell mit einem linearen Anstieg bei steigender mütterlicher Plasmakonzentration. Nach epiduraler Anwendung einer Gesamtdosis, die 30 Mikrogramm nicht überstieg, wurden in der Umbilikalvene durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 0,016 ng/ml gefunden.

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.

Kontrollierte klinische Studien während Entbindungen haben gezeigt, dass epidural

verabreichtes Sufentanil als Zusatz zu epidural verabreichtem Bupivacain bis zu einer Gesamtdosis von 30 Mikrogramm keine schädlichen Auswirkungen auf die Verfassung der Mutter während der Geburt oder auf den APGAR-Score des Kindes hat.

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 $\geq 5\%$) 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	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sufenta epidural, 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem 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:

Bei Überdosierung kann es zu einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkung und der Nebenwirkungen kommen. Es kann

eine Atemdepression auftreten, deren Schweregrad von Bradygnoe 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 Atem-

Systemorganklasse	Nebenwirkungen				
	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
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
Herzkrankungen		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
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 Knochenkrankungen		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 Bolus-Injektionen tritt Husten sehr häufig auf

Sufenta epidural, 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

depression 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-analoga EEG-Reizantworten und fehlende Immunsuppression, Hämolyse oder Histaminfreisetzung. Eine mögliche Bradykardie wird, wie bei anderen Opioiden, durch Wirkung am zentralen Vagus 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.

Kinder und Jugendliche

EPIDURALE VERABREICHUNG:

Nach einer Verabreichung von 0,75 Mikrogramm Sufentanil/kg Körpergewicht bei 15 Kindern zwischen 4 und 12 Jahren betrug der Beginn und die Dauer der Analgesie im Mittel $3,0 \pm 0,3$ bzw. 198 ± 19 Minuten.

Epidurales Sufentanil zur postoperativen Schmerzkontrolle wurde nur einer begrenzten Zahl von Kindern im Alter von 3 Monaten bis 1 Jahr als einzelne Bolus-Gabe von 0,25–0,75 Mikrogramm/kg Körpergewicht verabreicht.

Bei Kindern älter als 3 Monate wurde durch eine epidurale Bolus-Gabe von 0,1 Mikrogramm Sufentanil/kg Körpergewicht, gefolgt von einer epiduralen Infusion von 0,03–0,3 Mikrogramm/kg/h in Kombination mit einem Amid-Lokalanästhetikum eine effektive postoperative Analgesie für bis zu 72 Stunden nach einem subumbilikalen Eingriff erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Spitzenplasmakonzentrationen von epidural appliziertem Sufentanil werden im Allgemeinen innerhalb von 10 Minuten erreicht und sind 4- bis 6-mal niedriger als nach i. v.-Anwendung. Durch Zugabe von Adrenalin (50–75 Mikrogramm) wird die anfangs rasche Absorption um 25–50 % reduziert.

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.

EPIDURALE VERABREICHUNG:

Nach epiduraler Gabe von 0,75 Mikrogramm Sufentanil/kg Körpergewicht bei 15 Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren bewegten sich die Plasmaspiegel, die 30, 60, 120 und 240 min nach der Injektion gemessen wurden im Bereich von $0,08 \pm 0,01$ bis $0,10 \pm 0,01$ ng/ml.

Bei 6 Kindern im Alter zwischen 5 und 12 Jahren, die einen Bolus von 0,6 Mikrogramm Sufentanil/kg Körpergewicht erhielten, gefolgt von einer kontinuierlichen epiduralen Infusion mit 0,08 Mikrogramm/kg/h Sufentanil und 0,2 mg/kg/h Bupivacain über 48 h, wurde die maximale Konzentration ca. 20 min nach der Bolus-Injektion erreicht und wies ein Intervall von unterhalb der Nachweisgrenze ($< 0,02$ ng/ml) bis zu 0,074 ng/ml auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezüglich akuter Toxizität siehe Abschnitt 4.9

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.

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.

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

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein Tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Sufenta epidural, 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

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 3 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung:
10 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung
5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung
Klinikpackung (gebündelt):
50 (10 × 5) Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

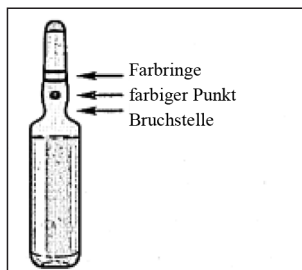
Nach Anbruch Rest verwerfen.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

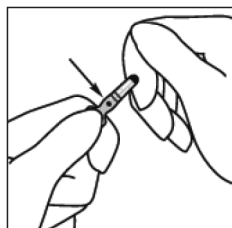
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Öffnen der Ampullen

Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie die Ampulle öffnen.

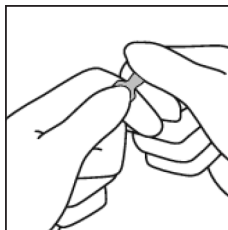


Fassen Sie die Ampulle so zwischen Daumen und Zeigefinger, dass die Spitze der Ampulle frei bleibt.

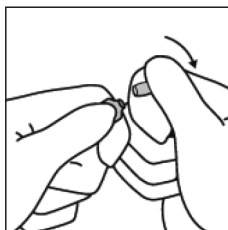


Fassen Sie mit der anderen Hand die Spitze der Ampulle, indem Sie den Zeigefinger an den Hals der Ampulle und den Daumen auf

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Repräsentant des Pharmazeutischen Unternehmers in Deutschland

Piramal Critical Care Deutschland GmbH
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos

8. ZULASSUNGSNUMMER

27475.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23.11.1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt