

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Sufenta® mite**, 5 µg/ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Sufentanilcitrat.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 75 µg Sufentanilcitrat (entsprechend 50 µg Sufentanil).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

**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 schmerzhaft Eingriffe, bei denen ein starkes Analgetikum benötigt wird, das zur Aufrechterhaltung guter Herz-Kreislauf-Stabilität beiträgt. Sufenta mite ist auch zur epiduralen Anwendung in der Spinalanästhesie geeignet.

Intravenöses Sufenta mite ist bei Erwachsenen indiziert:

- als analgetische Komponente während Einleitung und Aufrechterhaltung von balanzierten Allgemeinanästhesien.
- als Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei Patienten während großer operativer Eingriffe.

Epidurales Sufenta mite 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**

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

Epidurales Sufenta mite 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, Art und Dauer 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 Posi-

tion 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.

Zur Vermeidung einer Bradykardie sollte, in Abhängigkeit von der klinischen Situation und den Begleiterkrankungen, die intravenöse Injektion einer geringen Dosis eines Anticholinergikums, unmittelbar vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie, in Erwägung gezogen werden.

**Intravenöse Verabreichung:****Erwachsene**

Sufenta mite als analgetische Komponente in balanzierten Allgemeinanästhesien:

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

Erhaltungsdosis – intravenös bei klinischen Zeichen nachlassender Analgesie: 0,15–0,7 µg Sufentanil/kg Körpergewicht (entsprechend für 70 kg Körpergewicht 2–10 ml Sufenta mite)

**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 mite kann als langsame Bolusinjektion mit 0,2–0,5 µg/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 µg/kg Körpergewicht verabreicht werden.

**Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten**

Sufenta mite kann im Rahmen einer balanzierten 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 µg/kg Körpergewicht als langsame Bolusinjektion über mindestens 30 Sekunden können bei Bedarf weitere Bolusgaben von 0,1–1 µg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 5 µg/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.

**Epidurale Verabreichung:**

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 Peridural-katheters, dessen Lage durch Verabreichen einer Testdosis kontrolliert wurde, kann intraoperativ eine epidurale Aufsättigungsdosis 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 Bolusinjektionen von 2 ml über ein patientengesteuertes Spritzenpumpensystem haben. Eine an der Spritzenpumpe voreingestellte Sperrzeit von 20 Minuten für eine weitere Bolusgabe 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.

**Kinder und Jugendliche**

Sufenta mite 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 mite 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 Bolusgabe von 0,25–0,75 µg/kg Körpergewicht Sufenta mite 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 mite 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.

#### 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 Opioidabusus muss von einem erhöhten Dosisbedarf ausgegangen werden.

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

#### Intravenöse Verabreichung:

Schnelle Bolusinjektionen sind zu vermeiden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### Dauer der Anwendung:

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

#### Epidurale Verabreichung:

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

#### Hinweis:

Die hergestellten Gemische zur epiduralen Anwendung sind zum sofortigen Gebrauch bestimmt. Restmengen der unverdünnten oder verdünnten Lösungen sind zu verworfen.

#### Dauer der Anwendung:

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

### 4.3 Gegenanzeigen

Sufenta mite darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Opiode oder einen der 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

#### Gegenanzeigen bei intravenöser Anwendung:

Sufenta mite darf intravenös nicht angewendet werden

- unter der Geburt oder während des Kaiserschnittes vor Abnabelung des Kindes, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht
- bei akuten hepatischen Porphyrien

#### Gegenanzeigen bei epiduraler Anwendung:

Sufenta mite darf epidural nicht angewendet werden

- 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 medizinische Bedingungen, die die Durchführung einer Epiduralanästhesie kontraindizieren

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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.

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. 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 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 Porphyrien 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

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<sub>2</sub> verändern, was sich auf die postoperative Atmung auswirkt.

Insbesondere nach intravenöser 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.

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 Bolusinjektionen ist über das Auftreten von Husten berichtet worden.

Nicht-epileptische (myo)klonische Bewegungen können auftreten.

Sufenta mite enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Ab einer Dosierung von 6,5 ml enthält Sufenta mite mehr als 1 mmol (23 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen.

sichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

#### **Kinder und Jugendliche**

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von epiduralem Sufenta mite 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.

Patienten unter einer Dauertherapie mit Opioiden oder mit einer Vorgeschichte von Opioidabusus benötigen möglicherweise höhere Dosen.

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

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

Wenn Patienten solche Arzneimittel erhalten haben, wird eine geringere Menge an Sufentanil als üblich benötigt. Gleichermaßen sollte nach der Verabreichung von Sufentanil, die Dosis anderer zentraldämpfender Substanzen reduziert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen kann zu einem Blutdruckabfall führen.

Sufentanil wird hauptsächlich über das Enzym Cytochrom-P450-3A4 metabolisiert. Wenngleich bisher *in vivo* keine Inhibition durch Erythromycin (einen bekannten Cytochrom-P450-3A4-Inhibitor) beobachtet wurde, weisen *in-vitro*-Daten auf eine mögliche Inhibition des Abbaus von Sufentanil durch andere potente Cytochrom-P450-3A4-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.

Es wird in der Regel empfohlen, MAO-Hemmer 2 Wochen vor chirurgischen oder anästhesiologischen Maßnahmen abzusetzen.

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  $\beta$ -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 mite darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (Nutzen-Risiko-Abwägung).

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

Sufentanil passiert die menschliche Plazenta schnell mit einem linearen Anstieg bei steigender mütterlicher Plasmakonzentration. Nach epiduraler Anwendung einer Gesamtdosis, die 30  $\mu$ g 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.

Falls Sufentanil dennoch eingesetzt wird, muss ein Antidot für die Behandlung des Kindes 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 Tabelle auf Seite 4 aufgeführt.

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)

##### **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 Bundesinstitut für Arzneimittel und

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 Unterhautzellgewebes	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 Bolusinjektionen tritt Husten sehr häufig auf

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 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  $\mu$ -Agonist mit einer im Vergleich zu Fentanyl 7- bis 10-mal höheren Affinität zu den  $\mu$ -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 Vagusnerv 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 µg 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.  $198 \pm 19$  Minuten.

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

#### Verteilung

Studien mit intravenösen Dosen von 250–1500 µg 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 µg bis 10–16 h nach 500–1500 µg). Im untersuchten Dosisbereich zeigt die Pharmakokinetik von Sufentanil einen linearen Verlauf.

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 µg) wird die anfangs rasche Absorption um 25–50% reduziert.

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 µg Dosis eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit (240 Minuten) als nach 1500 µg. Die Plasmaclearance 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.

##### INTRAVENÖSE VERABREICHUNG:

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 µg/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 unten stehende Tabelle

##### EPIDURALE VERABREICHUNG:

Nach epiduraler Gabe von 0,75 µg 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 µg Sufentanil/kg Körpergewicht erhielten, gefolgt von einer kontinuierlichen epiduralen Infusion mit 0,08 µg/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 Rattenfetten 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

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

Alter	N	V <sub>dss</sub> (l/kg) Mittelwert (± SD)	t <sub>1/2β</sub> (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<sub>1/2β</sub> = Halbwertszeit in der Eliminationsphase; V<sub>dss</sub> = Verteilungsvolumen im Steady State. Die genannte Altersspanne entspricht derjenigen der pädiatrischen Studienteilnehmer.

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

### 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

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

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

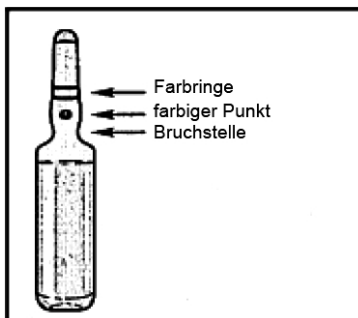
Sufentanil kann zur intravenösen Anwendung mit physiologischer Natriumchlorid- oder Glucose-Lösung gemischt werden. Diese Verdünnungen sind kompatibel mit Plastik-Infusionsbestecken. Die Verdünnungen sollten innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung appliziert werden. Restmengen der unverdünnten oder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

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

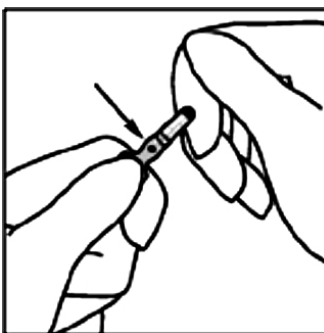
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### Öffnen der Ampullen

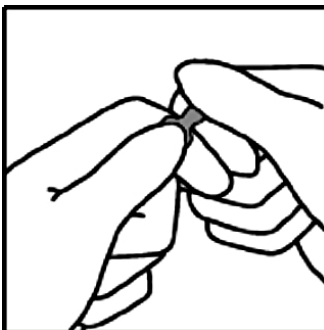
Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie die Ampulle öffnen.



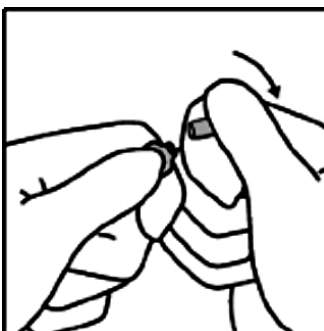
Fassen Sie die Ampulle so zwischen Daumen und Zeigefinger, dass die Spitze der Ampulle frei bleibt.



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

JANSSEN-CILAG GmbH  
41457 Neuss  
Telefon: (02137) 955-955  
Internet: [www.janssen-cilag.de](http://www.janssen-cilag.de)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7692.02.00

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

28.01.1993/15.09.2006

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt