

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Sufentanil-ratiopharm® 0,05 mg/10 ml
Injektionslösung**
**Sufentanil-ratiopharm® 0,01 mg/2 ml
Injektionslösung**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Sufentanil-ratiopharm® 0,05 mg/10 ml
Injektionslösung**

Jede Ampulle mit 10 ml Injektionslösung
enthält 0,05 mg Sufentanil (0,005 mg/ml)
als Sufentanilcitrat.

**Sufentanil-ratiopharm® 0,01 mg/2 ml
Injektionslösung**

Jede Ampulle mit 2 ml Injektionslösung ent-
hält 0,01 mg Sufentanil (0,005 mg/ml) als
Sufentanilcitrat.

Sonstiger Bestandteil: Natriumchlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

**Sufentanil-ratiopharm® 0,05 mg/10 ml
Injektionslösung**

Klare, farblose Lösung

**Sufentanil-ratiopharm® 0,01 mg/2 ml
Injektionslösung**

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Anwendung

Die intravenöse Anwendung von Sufentanil
ist indiziert zur Anästhesie bei allen medizi-
nischen Maßnahmen, bei denen endotra-
cheale Intubation und Beatmung durchge-
führt werden:

- als analgetische Komponente während
Einleitung und Aufrechterhaltung von
Kombinationsnarkosen
- als Monoanästhetikum.

Epidurale Anwendung

Die epidurale Anwendung von Sufentanil ist
indiziert als ergänzendes analgetisches Mit-
tel zu epidural verabreichtem Bupivacain,
– für die postoperative Behandlung von
Schmerzen aufgrund allgemeiner, Thorax-
und orthopädischer Chirurgie und nach
einem Kaiserschnitt.

- für die Behandlung von Schmerzen wäh-
rend der Wehen und bei vaginaler Ent-
bindung.

Anwendung bei Kindern:

Intravenöses **Sufentanil-ratiopharm®** ist
indiziert als Analgetikum während der Ein-
leitung und/oder Aufrechterhaltung von
balanzierten Allgemeinanästhesien bei Kin-
dern über 1 Monat.

Epidurales **Sufentanil-ratiopharm®** ist indi-
ziert 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 An-
wendung haben. Die epidurale Verabrei-
chung darf nur durch einen Arzt erfolgen,
der hinreichend erfahren in der Technik der
epiduralen Applikation ist. Die korrekte Po-
sition der Nadel oder des Katheters muss
vor der Verabreichung überprüft werden.

Dosierung

Die Dosierung von Sufentanil richtet sich
nach Alter und Körpergewicht (kg) sowie
individuell nach der klinischen Situation (kli-
nischer Befund, Begleitmedikation, Narko-
severfahren, Art und Dauer des operativen
Eingriffs). Die Wirkung der Initialdosis muss
bei Verabreichung weiterer Dosen berück-
sichtigt werden.

Zur Vermeidung einer Bradykardie sollte, in
Abhängigkeit von der klinischen Situation
und den Begleiterkrankungen, die intrave-
nöse Injektion einer geringen Dosis eines
Anticholinergikums, unmittelbar vor Einlei-
tung einer Allgemeinanästhesie, in Erwä-
gung gezogen werden.

Intravenöse Verabreichung

Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

1. Sufentanil als analgetische Komponente
in Kombinationsnarkosen:

Einleitungsdosis – intravenös als langsame
Injektion oder als Infusion über 2–10 Minu-
ten:

0,5–5,0 µg Sufentanil/kg Körpergewicht

Erhaltungsdosis – intravenös bei klinischen
Zeichen nachlassender Analgesie:

0,15–0,7 µg Sufentanil/kg Körpergewicht

2. Sufentanil als Monoanästhetikum mit
100 % Sauerstoff (Kardio-/Neuro-
chirurgie):

Einleitungsdosis – intravenös als langsame
Injektion oder als Infusion über 2–10 Minu-
ten:

8–30 µg Sufentanil/kg Körpergewicht

Erhaltungsdosis – intravenös bei klinischen
Zeichen nachlassender Anästhesie:

0,35–1,4 µg Sufentanil/kg Körpergewicht

Kinder und Jugendliche bis 12 Jahre

Durch die große Variabilität der pharmako-
kinetischen Parameter bei Neugeborenen
können keine verlässlichen Dosierungsemp-
fehlungen gegeben werden (siehe auch Ab-
schnitte 4.4 und 5.2).

Kinder > 1 Monat

Soweit keine Kontraindikation besteht, wird
die Prämedikation mit einem Anticholinergi-
kum wie Atropin für alle Dosierungen emp-
fohlen.

Einleitung der Anästhesie:

Sufentanil-ratiopharm® kann als langsa-
me Bolusinjektion mit 0,2–0,5 µg/kg Kör-
pergewicht 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 Kör-
pergewicht verabreicht werden.

Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten:

Sufentanil-ratiopharm® kann im Rahmen
einer Kombinationsnarkose verabreicht wer-
den. 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 Sekun-
den können bei Bedarf weitere Bolusgaben
von 0,1–1 µg/kg Körpergewicht bis zu ei-
nem 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 Opera-
tion abgestimmt werden. Aufgrund eines
verstärkten Abbaus im Körper können Kin-
der höhere Dosen oder eine häufigere Ver-
abreichung benötigen, Bolusgaben von
Sufentanil als Monoanästhetikum führen
nicht zu einer ausreichenden Narkosetiefe
und machen die Gabe zusätzlicher Anäs-
thetika erforderlich.

Epidurale Verabreichung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

1. Postoperative Schmerzen

Für die postoperative Behandlung von
Schmerzen aufgrund allgemeiner, Thorax-
und orthopädischer Chirurgie und nach
einem Kaiserschnitt.

Nach präoperativer Anlage eines Peridural-
katheters, dessen Lage durch Verabreichen
einer Testdosis kontrolliert wurde, kann in-
traoperativ eine epidurale Aufsättigungs-
dosis verabreicht werden: 10–15 ml Bupiva-
cain 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 Analge-
sie mit einer Infusionsrate von anfänglich
5 ml/Stunde und zur Aufrechterhaltung mit
einer individuell patientenadaptierten Infu-
sionsrate von 4–14 ml/Stunde erfolgen.

Bei Bedarf sollte der Patient die Möglichkeit
zur Bolusinjektion von 2 ml über ein patien-
tengesteuertes Spritzenpumpensystem
haben. Eine an der Spritzenpumpe vorein-
gestellte Sperrzeit von 20 Minuten für eine
weitere Bolusgabe wird empfohlen.

2. Für die Behandlung von Schmerzen während der Wehen und bei vaginaler Entbindung

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

Falls notwendig kann das optimale Gesamt-
volumen 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 einge-

halten und die Höchstdosis von Bupivacain berücksichtigt werden sollte. Eine Gesamtdosis von 30 Mikrogramm Sufentanil sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche bis 12 Jahre

Sufentanil-ratiopharm® 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 **Sufentanil-ratiopharm®** 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 **Sufentanil-ratiopharm®** 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 **Sufentanil-ratiopharm®** 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

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

Hinweise:

Sufentanil kann mit physiologischer Natriumchlorid oder Glukose-Lösung verdünnt werden.

Diese Verdünnungen sind kompatibel mit Plastik-Infusionsbestecken, sie sollten innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung appliziert werden.

Restmengen der unverdünnten oder verdünnten Lösung sind zu verwerfen.

Schnelle Bolusinjektionen sind zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung eines Sedativums sollten die beiden Substanzen aus getrennten Spritzen verabreicht werden.

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.

Dauer der Anwendung:

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

4.3 Gegenanzeigen

Sufentanil ist bei Patienten mit bekannter Unverträglichkeit gegen einen der Bestandteile oder andere Morphinomimetika kontraindiziert.

Sufentanil darf nicht angewendet werden

- 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:

- Die intravenöse Anwendung während der Geburt oder vor dem Abklemmen der Nabelschnur während des Kaiserschnitts wird nicht empfohlen, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht. Dies steht im Gegensatz zur epiduralen Anwendung während der Geburt, bei der Sufentanil in Dosen von bis zu 30 µg keinen Einfluss auf den Zustand der Mutter oder des Neugeborenen hat (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).
- Sufentanil darf nicht intravenös angewendet werden bei akuten hepatischen Porphyrien

Gegenanzeigen bei epiduraler Anwendung:

- Wie bei anderen epidural verabreichten Opioiden darf Sufentanil nicht verabreicht werden bei Patienten mit: schweren Blutungen oder Schock; Sepsis; Infektionen der Injektionsstelle; Veränderungen im Blutbild wie Thrombozytopenie und Koagulopathie; oder eine Behandlung mit Antikoagulanzen oder einer anderen begleitenden Behandlung oder Krankheit, die eine epidurale Anwendung zur Kontraindikation macht.

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.

Besondere Patientengruppen

Die Verabreichung rascher Bolus-Injektionen von Opioiden ist bei Patienten mit beinträchtigter Gehirndurchblutung zu vermeiden; bei solchen Patienten wurde gelegentlich der transiente Abfall im mittleren arteriellen Druck von einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes begleitet.

Es wird empfohlen, bei älteren oder geschwächten Patienten die Dosis zu reduzieren. Opiode sind bei Patienten mit unkontrollierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, verminderter respiratorischer Reserve, Alkoholismus oder eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion vorsichtig zu titrieren. Solche Patienten erfordern zudem eine verlängerte postoperative Überwachung.

Opiode können insbesondere bei hypovolämischen Patienten eine Hypotonie induzieren. Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, mit denen der arterielle Blutdruck stabil gehalten wird.

Sonstige Hinweise

Wie bei allen potenten Opioiden:

Sufentanil kann eine dosisabhängige Atemdepression hervorrufen; diese und andere pharmakologische Effekte können durch spezifische Antagonisten (z.B. Naloxon) 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 Sufentanildosis 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 CO₂ verändern, was sich auf die postoperative Atmung auswirkt.

Muskelrigidität, die auch die Thorakalmuskulatur betrifft, kann auftreten und durch folgende Maßnahmen vermieden werden: langsame i. v.-Injektion (normalerweise bei niedriger Dosierung ausreichend), Prämedikation mit Benzodiazepinen und Verabreichung von Muskelrelaxanzien.

Bradykardie und möglicherweise Herzstillstand können auftreten, wenn der Patient unzureichende Mengen des Anticholinergikums erhalten hat oder wenn Sufentanil mit nicht-vagolytischen Muskelrelaxanzien kombiniert wird. Eine Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Nicht-epileptische (myo)klonische Bewegungen können auftreten.

Geburtshilfe

Die intravenöse Anwendung unter der Geburt oder während des Kaiserschnittes vor der Abnabelung des Kindes ist kontraindiziert, da die Möglichkeit einer Atemdepression des Neugeborenen besteht. Kontrollierte Studien haben jedoch gezeigt, dass die epidurale Verabreichung von Sufentanil zusätzlich zu Bupivacain bis zu einer Dosis von 30 Mikrogramm während der Wehen die Verfassung von Mutter und Neugeborenem nicht beeinträchtigt.

Bei Atemdepression oder beeinträchtigter Atemfunktion und Gefährdung des Fötus ist bei der epiduralen Verabreichung Vorsicht angebracht. Der Patient ist für mindestens eine Stunde nach jeder Dosis engmaschig zu überwachen, da es bald zu einer Atemdepression kommen kann.

Kinder und Neugeborene

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von epiduralem **Sufentanil-ratiopharm®** bei Kindern jünger als 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen (siehe auch Abschnitt 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. Nach längerer kontinuierlicher Anwendung in der Intensivtherapie kann sich dagegen eine physische Abhängigkeit entwickeln. Entzugerscheinungen sind möglich nach einer Behandlungsdauer von mehr als 1 Woche und wahrscheinlich nach mehr als 2 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 Entzugerscheinungen kann bei Bedarf Clonidin eingesetzt werden.

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

Sufentanil-ratiopharm® 0,05 mg/10 ml Injektionslösung

Eine Ampulle enthält 1,54 mmol (34,4 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natrium-/kochsalzarmer) Diät.

Sufentanil-ratiopharm® 0,01 mg/2 ml Injektionslösung

Sufentanil-ratiopharm® 0,01 mg/2 ml Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg Natrium) pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Barbituraten, Opioiden, Tranquilizern, Neuroleptika, Alkohol, Allgemeinanästhetika oder anderen zentral dämpfenden Substanzen ist mit einer wechselseitigen Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung und der Atemdepression zu rechnen. Daher soll bei Verabreichung dieser Substanzen die Sufentanil-Dosis herabgesetzt bzw. nach Sufentanil-Gabe die Dosis anderer zentralwirksamer Mittel reduziert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen kann zu einem Blutdruckabfall führen.

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

Sufentanil wird beim Menschen hauptsächlich über das Enzym Cytochrom-P450-3A4 metabolisiert. Es wurde jedoch keine *In-vivo*-Inhibition durch Erythromycin (einem bekannten Cytochrom-P450-3A4-Inhibitor) beobachtet. Obwohl keine klinischen Daten vorhanden sind, lassen *In-vitro*-Daten darauf schließen, dass andere potente Cytochrom-P450-3A4-Inhibitoren (z.B. Ketokonazol, Itraconazol, Ritonavir) den Metabolismus von Sufentanil hemmen können. Dadurch könnte sich das Risiko einer verlängerten oder verzögerten Atemdepression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen erfordert eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten; insbesondere kann eine Herabsetzung der Sufentanil-Dosis erforderlich sein.

Üblicherweise wird empfohlen, eine Behandlung mit MAO-Hemmern zwei Wochen vor einem operativen Eingriff oder einer Anästhesie zu unterbrechen. Es liegen jedoch mehrere Berichte über einen unauffälligen Verlauf bei Anwendung von Fentanyl, einem verwandten Opioid, bei Patienten unter Behandlung mit MAO-Hemmern, vor.

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

Die Sicherheit von i.v.-Sufentanil während der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht erwiesen, in tierexperimentellen Studien zeigten sich jedoch keinerlei teratogene Wirkungen. Wie bei anderen Arzneimitteln auch müssen die Risiken einer Behandlung gegen die möglichen Vorteile abgewogen werden.

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

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) wird nicht empfohlen, da Sufentanil, gleich anderen Opioiden, die Plazenta passiert und eine Atemdepression beim Neugeborenen bewirken kann.

Kontrollierte klinische Studien während Entbindungen zeigten, dass Sufentanil als Zusatz zu epidural verabreichtem Bupivacain bis zu einer Gesamtdosis von 30 μ g keine schädlichen Auswirkungen auf die Mutter oder das Neugeborene hat. Die intravenöse Anwendung während der Geburt ist jedoch kontraindiziert. Sufentanil passiert die Plazenta. Nach epiduraler Gabe einer Gesamtdosis von maximal 30 μ g wurden in der Umbilikalvene durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 0,016 ng/ml gemessen.

Ein Antidot für die Behandlung des Kindes soll stets verfügbar sein.

Stillzeit

Sufentanil wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei der Verabreichung von Sufentanil an stillende Mütter ist Vorsicht geboten.

Unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Daten kann 24 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

Patienten sollen nach Verabreichung von Sufentanil die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erst dann wieder aufnehmen, wenn seit der Gabe von Sufentanil ausreichend Zeit verstrichen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sufentanil wurde an 650 mit Sufentanil behandelten Patienten in 6 klinischen Studien untersucht. An 2 klinischen Studien davon, bei denen Sufentanil als Anästhetikum zur Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei großen chirurgischen Eingriffen (Bypass- oder Operationen am offenen Herz) i.v. angewendet wurde, nahmen 78 Patienten teil. Die übrigen 572 Patienten nahmen an 4 Studien teil, bei denen epidurales Sufentanil als postoperatives Analgetikum oder als analgetischer Zusatz zu epiduralem Bupivacain bei Wehen und vaginaler Entbindung verabreicht wurde. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis Sufentanil erhielten. Basierend auf zusammengefassten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten (Inzidenz $\geq 5\%$) berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (mit Inzidenz in %): Sedierung (19,5%), Pruritus (15,2%), Übelkeit (9,8%) und Erbrechen (5,7%).

Bei der Bewertung der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Rhinitis

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Nicht bekannt: anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Apathie, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Sedierung

Häufig: neonataler Tremor, Schwindel, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Ataxie, neonatale Dyskinesie, Dystonie, Hyperreflexie, Hypertonie, neonatale Hypokinesie, Somnolenz

Nicht bekannt: Euphorie, Koma, Konvulsionen, unwillkürliche Muskelkontraktionen

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Nicht bekannt: Miosis

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie

Gelegentlich: atrioventrikulärer Block, Zyanose, Bradykardie, Arrhythmie, abnormales EKG

Nicht bekannt: Herzstillstand

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie, Hypotonie, Blässe

Nicht bekannt: Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: neonatale Zyanose

Gelegentlich: Bronchospasmus, Hypoventilation, Dysphonie, Husten, Schluckauf, Atemwegserkrankungen

Nicht bekannt: Atemstillstand, Apnoe, Atemdepression, Lungenödem, Laryngospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Übelkeit, Obstipation

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Pruritus

Häufig: Hautverfärbung

Gelegentlich: allergische Dermatitis, Hyperhidrose, Ausschlag, neonataler Ausschlag, trockene Haut

Nicht bekannt: Erythem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelzucken

Gelegentlich: Rückenschmerzen, neonatale Hypotonie, Muskelrigidität

Nicht bekannt: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention, Harninkontinenz

Allgemeine Beschwerden und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber

Gelegentlich: Hypothermie, erniedrigte Körpertemperatur, erhöhte Körpertemperatur, Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle, Schmerz

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

In einer placebokontrollierten Studie mit epidural verabreichtem Sufentanil unter der Geburt, traten bei Patientinnen, die gleichzeitig Bupivacain und Epinephrin erhielten, in mehr als 1 % der Fälle zusätzlich ein Vena-cava-Syndrom auf.

Bei epiduraler Gabe können zusätzlich oder im Vergleich zur intravenösen Verabreichung häufiger, Nebenwirkungen wie Harnverhalten, Juckreiz und Übelkeit auftreten, die sehr häufig beobachtet wurden. Weiterhin können frühzeitige und, in sehr seltenen Fällen, verzögerte Atemdepression auftreten.

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 Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Eine Sufentanil-Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Abhängig von der individuellen Empfindlichkeit wird das klinische Erscheinungsbild vor allem durch das Auftreten einer Atemdepression, die von Bradypnoe bis Apnoe reichen kann, charakterisiert.

Behandlung

Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe soll Sauerstoff verabreicht und je nach Bedarf eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchgeführt werden. Zur Kontrolle einer Atemdepression ist ggf. ein spezifischer Opioidantagonist (z. B. Naloxon) einzusetzen. Das schließt die Anwendung

von rascher greifenden Gegenmaßnahmen nicht aus. Die Atemdepression kann länger als die Wirkung des Antagonisten anhalten, sodass zusätzliche Dosen des Antagonisten notwendig sein können.

Sollte die Atemdepression zusammen mit einer Muskelrigidität auftreten, könnte ein intravenös zu verabreichendes Muskelrelaxans erforderlich werden, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu erleichtern.

Der Patient ist sorgfältig zu überwachen. Körpertemperatur und Flüssigkeitszufuhr sind zu regulieren. Falls eine starke und/oder anhaltende Hypotonie auftritt, soll die Möglichkeit einer Hypovolämie in Erwägung gezogen und ggf. durch entsprechende parenterale Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Anästhetika/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- bis 1.000-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, Fentanylanalogue 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 (LD50/ED50 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 Antagonisten abgeschwächt bzw. aufgehoben werden.

Kinder und Jugendliche

Epidurale Verabreichung:

Nach einer Verabreichung von 0,75 μ g 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 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-Lokalanästhetikum eine effektive postoperative Analgesie für bis zu 72 Stunden nach einem subumbilikalischen Eingriff erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Studien mit intravenösen Dosen von 250–1.500 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, die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit 784 (Bereich 656–938) Minuten, das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment 14,2 l, das Verteilungsvolumen im Steady state 344 l und die Clearance 917 ml/min. Aufgrund der methodisch bedingten Nachweisgrenze ergab sich nach der 250-µg-Dosis eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit (240 Minuten) als nach 1.500 µg. Für den Abfall der Plasmakonzentration vom therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich sind die Halbwertszeiten der Verteilungsphase bestimmend, nicht die terminale Halbwertszeit (4,1 Stunden nach 250 µg bis 10–16 Stunden nach 500–1.500 µg). Im untersuchten Dosisbereich zeigt die Pharmakokinetik von Sufentanil einen linearen Verlauf. Die Biotransformation erfolgt hauptsächlich in Leber und Dünndarm. Annähernd 80 % der zugeführten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, nur 2 % der Dosis als unveränderte Substanz. Sufentanil wird zu 92,5 % an Plasmaproteine gebunden.

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

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 _{dss} (l/kg) Mittelwert (± SD)	t _{1/2β} (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_{1/2β} = Halbwertszeit in der Eliminationsphase; V_{dss} = Verteilungsvolumen im Steady state. Die genannte Altersspanne entspricht derjenigen der pädiatrischen Studienteilnehmer.

21,4 ml/min/kg). Neugeborene zeigten ein größeres Verteilungsvolumen im Steady state und eine verlängerte Halbwertszeit. Pharmakodynamische Unterschiede, beruhend auf unterschiedlichen pharmakokinetischen Parametern, können größer sein, wenn die ungebundene Fraktion berücksichtigt wird.

Siehe Tabelle oben.

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 ± 0,01 bis 0,10 ± 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

Akute Toxizität

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 Aufrichterefflexes. 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 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 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 Tumor erzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Sufentanilcitrat ist physikalisch inkompatibel mit Diazepam, Lorazepam, Phenobarbital-Natrium, Phenytoin-Natrium und Thiopental-Natrium.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Nach Anbruch Inhalt sofort verwenden. Einzeldosisbehältnis, Restmengen verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sufentanil-ratiopharm® 0,05 mg/10 ml
Packung mit 5 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung

Sufentanil-ratiopharm® 0,01 mg/2 ml
Packung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/ der Rekonstitution/des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Sufentanil-ratiopharm® 0,05 mg/10 ml
Injektionslösung*
45484.00.00

*Sufentanil-ratiopharm® 0,01 mg/2 ml
Injektionslösung*
45468.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen:
15. Mai 2000

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
21. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig entsprechend der
Betäubungsmittel-Verschreibungsverord-
nung

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt