Sufentanil Panpharma 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Injektionslösung enthält

Sufentanil	5 Mikrogramm
entsprechend Sufentanilcitrat	7,5 Mikrogramm

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält

Sufentanil	10 Mikrogramm
entsprechend Sufentanilcitrat	15 Mikrogramm

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält

Sufentanil	50 Mikrogramm
entsprechend Sufentanilcitrat	75 Mikrogramm

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist klar und farblos.

(pH: 4,5 – 7,0)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendung bei Erwachsenen

Die intravenöse Anwendung von Sufentanil ist indiziert zur Anästhesie bei allen chirurgischen Maßnahmen, bei denen endotracheale Intubation und eine mechanische Beatmung durchgeführt werden:

– als analgetische Komponente während der Einleitung und Aufrechterhaltung bei Kombinationsanästhesien,
– als Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung von der Anästhesie.

Die epidurale Anwendung von Sufentanil ist indiziert als ergänzendes analgetisches Mittel 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 während der Wehen und vaginaler Entbindung.

Anwendung bei Kindern

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

Epidurales Sufentanil ist indiziert für die postoperative Behandlung von Schmerzen nach allgemeinchirurgischen, thorakalen oder orthopädischen Eingriffen bei Kindern, die 1 Jahr und älter sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sufentanil sollte nur von Anästhesisten oder Ärzten, die Erfahrung mit dessen Gebrauch und Wirkung haben, oder unter deren Aufsicht verabreicht werden.

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.

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

Zur Vermeidung von Bradykardien wird die Injektion einer kleinen Dosis eines Anticholinergikums unmittelbar vor Narkoseeinleitung empfohlen. Übelkeit und Erbrechen können durch die Gabe eines Antiemetikums verhindert werden. Abhängig von den verschiedenen Indikationen sollten Verabreichung und Dosierung folgendermaßen erfolgen:

Intravenöse Verabreichung:

- ***Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen:***

– ***Als analgetische Komponente bei balancierter Anästhesie unter Verwendung verschiedener Anästhetika zur Einleitung und Aufrechterhaltung:***
  Einleitungsdosis – als langsame i.v.-Bolusgabe oder als Infusion über 2 - 10 Minuten: 0,5 – 2 Mikrogramm Sufentanil/kg KG.
  Die Wirkungsdauer ist von der Dosis abhängig. 0,5 Mikrogramm Sufentanil/kg KG wirken ungefähr 50 Minuten.
  Erhaltungsdosis – i.v. bei klinischen Zeichen nachlassender Anästhesie: 10 - 50 Mikrogramm Sufentanil (ca. 0,15 - 0,7 Mikrogramm/kg KG).
  Entwöhnung vom Beatmungsgerät (Weaning):
  In dieser Phase muss die Dosierung sehr langsam reduziert werden.

– ***Als Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Anästhesie:***
  Einleitungsdosis – als langsame i.v.-Injektion oder als Kurzinfusion über 2 - 10 Minuten: 7 –

20 Mikrogramm Sufentanil/kg KG.
Erhaltungsdosis – i.v. bei klinischen Zeichen nachlassender Anästhesie: 25 - 50 Mikrogramm Sufentanil (ca. 0,36 - 0,7 Mikrogramm/kg KG).
Erhaltungsdosen von 25 - 50 Mikrogramm Sufentanil sind normalerweise ausreichend zur Erhaltung der kardiovaskulären Stabilität während der Anästhesie.
Hinweis: Die Erhaltungsdosen sollten individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und auf die vermutliche Restdauer der Operation abgestimmt werden.

- ***Dosierung bei Kindern > 1 Monat:***

Durch die große Variabilität der pharmakokinetischen Parameter bei Neugeborenen können keine verlässlichen Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).
Soweit keine Kontraindikation besteht, wird die Prämedikation mit einem Anticholinergikum wie Atropin für alle Dosierungen empfohlen.

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

– ***Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten:***
Sufentanil kann im Rahmen einer Kombinationsanästhesie verabreicht werden. Die Dosierung hängt von der Dosis begleitender Anästhetika sowie der Art und Dauer des Eingriffs ab. Einer Initialdosis von 0,3 – 2 Mikrogramm/kg Körpergewicht als langsame Bolusinjektion über mindestens 30 Sekunden können bei Bedarf weitere Bolusgaben von 0,1 - 1 Mikrogramm/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 5 Mikrogramm/kg Körpergewicht bei kardialen Eingriffen folgen.
Hinweis:
Die Erhaltungsdosen sollten individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und auf die vermutliche Restdauer der Operation abgestimmt werden. Aufgrund einer stärkeren Clearance können Kinder höhere Dosen oder eine häufigere Verabreichung benötigen.
Bolusgaben von Sufentanil als Monoanästhetikum führen nicht zu einer ausreichenden Narkosetiefe und machen die Gabe zusätzlicher Anästhetika erforderlich.

Epidurale Verabreichung:

- ***Erwachsene:***

Epidurale Verabreichung als ergänzendes analgetisches Mittel zu epidural verabreichtem Bupivacain:

– Zur postoperativen Behandlung von Schmerzen aufgrund allgemeiner, Thorax- und orthopädischer Chirurgie und nach einem Kaiserschnitt:
Intraoperativ kann eine epidurale Aufsättigungsdosis gegeben 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 individuell patientenadaptierten Infusionsrate von 4 – 14 ml/Stunde erfolgen.
Bei Bedarf des Patienten sollten zusätzliche Bolusinjektionen von 2 ml verabreicht werden. Eine Sperrzeit von 20 Minuten wird empfohlen.

– Zur Behandlung von Schmerzen während der Wehen und vaginaler Entbindung:
Ein Zusatz von 10 Mikrogramm Sufentanil in Verbindung mit epidural verabreichtem Bupivacain (0,125% - 0,25%) gewährleistet eine länger andauernde und bessere Analgesie. Ein Injektionsvolumen von 10 ml hat sich optimal bewährt. Um eine bessere Durchmischung 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 nötigenfalls verabreicht werden. Eine Gesamtdosis von 30 Mikrogramm Sufentanil sollte nicht überschritten werden.

- ***Kinder und Jugendliche***

Sufentanil 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 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 Mikrogramm/kg Körpergewicht Sufentanil 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 Lokalanästhetika vom Amid-Typ beeinflusst.

– ***Kinder < 1 Jahr:***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sufentanil 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:

Ältere und geschwächte Patienten benötigen in der Regel geringere Dosismengen. Bei älteren Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit von Sufentanil nicht verlängert, aber es treten häufiger kardiovaskuläre Unregelmäßigkeiten auf.

Die beabsichtigte Gesamtdosis sollte vorsichtig titriert werden, wenn bei dem Patienten eine der folgenden Erkrankungen vorliegt: nicht kompensierte Hypothyreose, pulmonale Erkrankungen (vor allem solche mit verminderter Vitalkapazität), Übergewicht, Alkoholkrankheit. Bei diesen Patienten ist auch eine länger dauernde postoperative Überwachung angezeigt.

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

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

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

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

Die Anwendungsdauer bei epiduraler Verabreichung hängt von der klinischen Entwicklung ab. Hinsichtlich einer postoperativen Anwendung von mehr als fünf Tagen sind keine ausreichenden klinischen Daten verfügbar.

4.3 Gegenanzeigen

Sufentanil darf nicht angewendet werden:

– bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Morphinomimetika generell,
– bei Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss,
– bei akuten hepatischen Porphyrien,
– bei gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern, oder bei Patienten die MAO-Hemmer innerhalb der letzten 14 Tage erhalten haben (siehe 4.5 „Wechselwirkungen“),
– bei gleichzeitiger Behandlung mit kombinierten Morphin-Agonist/Antagonisten (z.B. Nalbuphin, Buprenorphin, Pentazocin),
– während der Stillzeit; 24 Stunden nach der Anästhesie kann wieder mit dem Stillen begonnen werden.

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 Mikrogramm keinen Einfluss auf den Zustand der Mutter oder des Neugeborenen hat (siehe Abschnitt 4.6).

Wie bei anderen Opioiden die epidural verabreicht werden, darf Sufentanil nicht verabreicht werden bei: schweren Blutungen oder Schock, Sepsis, Infektionen an der Injektionsstelle, Veränderungen im Blutbild wie Thrombozytopenie und Koagulopathie, Behandlung mit Antikoagulantien 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 von Sufentanil sind Intubation und Beatmung. Wie bei allen potenten Opioiden:

Eine Atemdepression ist dosisabhängig und kann durch einen spezifischen Opioidantagonisten (Naloxon) völlig behoben werden, wobei wiederholte Dosen von letzterem notwendig werden können, da die Atemdepression länger als die Wirkung des Opioidantagonisten dauern kann. Eine profunde Analgesie wird von ausgeprägter Atemdepression begleitet, die in der postoperativen Phase anhalten oder, wenn Sulfentanil i.v. verabreicht wurde, wiederkehren kann. Daher sollen die Patienten unter geeigneter Überwachung bleiben. Eine Reanimationsausstattung sowie Opioidantagonisten sollen jederzeit zur Verfügung stehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO_2 verändern und somit postoperativ die Atmung ungünstig beeinflussen.

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

Nicht-epileptische Myoklonien können auftreten.

Bei ungenügender Dosierung von Anticholinergika oder wenn Sufentanil in Kombination mit nicht- vagolytischen Muskelrelaxantien verabreicht wird, kann es zum Auftreten von Bradykardie und manchmal zum Herzstillstand kommen. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.
Diese Bradykardie ist nicht immer stark genug, um eine mit Pancuronium verbundene Tachykardie aufzuheben.
Opioide können, vor allem bei hypovolämischen Patienten, Hypotonie hervorrufen. Entsprechende Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen arteriellen Druckes sind zu ergreifen.
Die Verabreichung rascher Bolus-Injektionen von Opioiden soll bei Patienten mit beeinträchtigter Gehirndurchblutung vermieden werden; bei solchen Patienten wurde fallweise der transiente Abfall im mittleren arteriellen Druck von einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes begleitet.
Bei Patienten unter chronischer Opioid-Therapie oder mit anamnestisch bekanntem Opioid- Missbrauch könnte eine höhere Dosis erforderlich sein.
Es empfiehlt sich, bei älteren oder geschwächten Patienten die Dosis zu reduzieren. Opioide sind bei Patienten mit unkontrollierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, verminderter respiratorischer Reserve, Alkoholismus, eingeschränkter Leberfunktion oder eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtig zu titrieren. Für diese Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung angezeigt.
Wie schon von anderen Opioiden bekannt, wird auch bei Sufentanil erwartet, dass Neugeborene besonders empfindlich auf eine Atemdepression reagieren. Bezüglich der intravenösen Anwendung bei Kleinkindern liegen nur begrenzte Daten vor. Durch die große Variabilität pharmakokinetischer Parameter bei Neugeborenen besteht das Risiko einer Über- oder Unterdosierung bei intravenös verabreichtem Sufentanil während der Neugeborenenphase (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).
Daher sollte vor der Anwendung von Sufentanil bei Neugeborenen und Kleinkindern sorgfältig das Nutzen/Risiko-Verhältnis abgewogen werden.
Bei Atemdepression oder beeinträchtigter respiratorischer Funktion 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 zu einer frühen Atemdepression kommen kann.
Physische Abhängigkeit und Toleranz:
Sufentanil kann aufgrund seiner morphinartigen Eigenschaften zu physischer Abhängigkeit führen. Wird Sufentanil ausschließlich zur intraoperativen Anästhesie verwendet, ist das Auftreten einer solchen Abhängigkeit nicht zu erwarten. Nach längerer kontinuierlicher Anwendung in der Intensivtherapie kann sich dagegen eine physische Abhängigkeit entwickeln. Entzugserscheinungen sind möglich nach einer Behandlungsdauer von mehr als einer Woche und wahrscheinlich nach mehr als zwei Wochen. Die folgenden Empfehlungen sind zu beachten:
1. Die Sufentanil-Dosis sollte das erforderliche Maß nicht überschreiten.
2. Die Dosierung ist langsam über mehrere Tage zu reduzieren.
3. Zur Unterdrückung von Entzugserscheinungen kann bei Bedarf Clonidin eingesetzt werden.

Die Anwendung von Sufentanil kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Sufentanil als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einige Substanzen, wie Barbiturate, Benzodiazepine, Phenothiazinderivate, Neuroleptika, halogenierte Gase und andere Substanzen mit nicht-selektiver, dämpfender Wirkung auf das ZNS (z.B. Alkohol) können die atemdepressorische Wirkung von Narkotika potenzieren.
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.
Die gleichzeitige Verabreichung von Sufentanil und Vecuronium oder Suxamethonium kann zu einer Bradykardie führen, insbesondere falls der Puls schon von vornherein langsamer ist (z. B. unter einer Therapie mit Calcium-Kanalblockern oder β-Blockern). In diesen Fällen muss die Dosierung von einem oder von beiden Arzneimitteln reduziert werden.
Sufentanil wird 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. Ketoconazol, 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Sicherheit von Sufentanil i.v. während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht nachgewiesen, aber in Tierstudien zeigte sich keinerlei teratogenen Wirkungen.
Wie bei anderen Arzneimitteln sollen die Vorteile einer Behandlung gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.
Kontrollierte klinische Studien während Entbindungen zeigten, dass Sufentanil als Zusatz zu epidural verabreichtem Bupivacain bis zu einer Gesamtdosis von 30 Mikrogramm keine schädlichen Auswirkungen auf die Mutter oder das Neugeborene hat.
Die intravenöse Anwendung während der Geburt ist jedoch kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sufentanil passiert die Plazenta. Nach epiduraler Gabe einer Gesamtdosis von maximal 30 Mikrogramm wurden in der Umbilikalvene durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 0,016 Nanogramm/ml gemessen.
Ein Antidot für die Behandlung des Kindes soll stets verfügbar sein.
Stillzeit
Sufentanil geht in die Muttermilch über. Sufentanil sollte nur unter Vorsicht an eine stillende Mutter verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.3).

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 ausreichend Zeit verstrichen ist. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und angewiesen werden, keinen Alkohol zu sich zu nehmen.

4.8 Nebenwirkungen
Die Sicherheit von Sufentanil wurde an 650 Patienten in 6 klinischen Studien untersucht. Davon nahmen an 2 klinischen Studien, bei denen Sufentanil als Anästhetikum während der Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei großen chirurgischen Eingriffen (Bypassoperationen oder Operationen am offenen Herzen) i.v. angewendet wurde, 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 (mit > 5% Inzidenz) am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (% Inzidenz): Sedierung (19,5), Pruritus (15,2), Übelkeit (9,8) und Erbrechen (5,7).
Nebenwirkungen (einschließlich der oben angeführten) entweder in klinischen Studien oder während der Postmarketing Erfahrung mit Sufentanil berichtet, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Häufigkeiten in der Tabelle sind folgendermaßen definiert:
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)

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
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, Hypertonus, neonatale Hyperkinesie, Somnolenz
	Nicht bekannt:	Koma, Krampfanfälle, 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 des Mediastinums	Häufig:	neonatale Zyanose
	Gelegentlich:	Bronchospasmus, Hypoventilation, Dysphonie, Husten, Singultus, Atemwegserkrankungen
	Nicht bekannt:	Atemstillstand, Apnoe, Atemdepression, Lun-

		genödem, Laryngospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinal-traktes	Häufig:	Erbrechen, Übelkeit
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 Knochenerkrankungen	Häufig:	Muskelzucken
	Gelegentlich:	Rückenschmerzen, neonataler Hypotonus, Rigidität der Muskulatur
	Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig:	Harnverhaltung, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	Häufig:	Fieber
Verabreichungsort	Gelegentlich:	Hypothermie, verminderte Körpertemperatur, erhöhte Körpertemperatur, Schüttelfrost, Reaktion am Verabreichungsort, Schmerz am Verabreichungsort, Schmerz

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 den Grad der Atemdepression, die von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann, charakterisiert.
Behandlung
Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe soll Sauerstoff verabreicht und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchgeführt werden. Ein spezifischer Antagonist (Naloxon) soll immer zur Verfügung stehen, um gegebenenfalls die Atemdepression zu beheben. Das schließt die Anwendung von rascher greifenden Gegenmaßnahmen nicht aus. Die Atemdepression kann länger als die Wirkung des Opioidantagonisten anhalten, sodass zusätzliche Dosen letzteren notwendig sein können.
Sollte die Atemdepression zusammen mit einer Muskelrigidität auftreten, könnte ein intravenös zu verabreichendes Muskelrelaxanz 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 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 10mal höheren Affinität zu den μ-Rezeptoren. Sufentanil zeichnet sich durch mehrfach stärkere analgetische Wirkung als Fentanyl bei hämodynamischer Stabilität unter gleichzeitig guter Sauerstoffversorgung des Myokards aus. Nach i.v. Gabe wird das Wirkmaximum innerhalb weniger Minuten erreicht.
Wesentliche Resultate der pharmakologischen Studien waren kardiovaskuläre Stabilität, Fentanyl- analoge EEG-Reizantworten und fehlende Immunsuppression, Hämolyse oder Histaminfreisetzung. Eine mögliche Bradykardie wird wie bei anderen Opioiden durch einen Angriff am zentralen Vaguskern erklärt.

Herzfrequenzsteigerungen durch Pancuronium werden durch Sufentanil nicht oder nur geringfügig unterdrückt.
Sufentanil besitzt eine hohe Sicherheitsbreite (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 Analgesietiefe ist dosisabhängig und kann dem operationsbedingten Schmerzniveau angepasst werden.
Viele durch Sufentanil ausgelöste Wirkungen (speziell Atemdepression) können durch Gabe eines Antagonisten wie Naloxon 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 bzw. die Dauer der Analgesie im Mittel 3,0 ± 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 Mikrogramm/kg Körpergewicht verabreicht.
Bei Kindern älter als 3 Monate wurde durch eine epidurale Bolusgabe 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

Studien mit intravenösen Dosen von 250 – 1500 Mikrogramm Sufentanil, in denen über einen längeren Zeitraum Blutproben und Messungen der Serumkonzentrationen durchgeführt werden konnten, 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-Mikrogramm-Dosis eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit (240 Minuten) als nach Dosen von 500 – 1500 Mikrogramm (10 – 16 Stunden).
Für den Abfall der Plasmakonzentrationen vom therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich sind die Halbwertszeiten der Verteilungsphase eher bestimmend als die Eliminationshalbwertszeit. 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.
Sehr geringe Konzentrationen an Sufentanil wurden im Plasma nach Verabreichung von 3 – 30 Mikrogramm Sufentanil auf epiduralem Weg in gesunden Freiwilligen oder Gebärenden festgestellt. Sufentanil wurde auch in Nabelschnurblut nachgewiesen.
Maximale Plasmakonzentrationen von Sufentanil werden innerhalb von 10 Minuten nach epiduraler Verabreichung erreicht und liegen 4 - 6 mal niedriger als jene nach intravenöser Verabreichung.
Zusatz von Epinephrin (50 – 75 Mikrogramm) vermindert die anfängliche Absorptionsrate von Sufentanil um 25 - 50%.

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 Mikrogramm/kg Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten in der Herzchirurgie kann die Pharmakokinetik von Sufentanil durch eine triexponentielle Kurve wie bei Erwachsenen beschrieben werden (siehe Tabelle 1). 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.

Tabelle 1: Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter von Sufentanil bei Kindern nach Verabreichung von 10 - 15 Mikrogramm/kg Körpergewicht Sufentanil als einzelne intravenöse Bolusgabe (N=28)

Altersgruppe	*N*	*V_{dss} (l/kg) Mittelwert (± SD)*	*$t_{1/2\beta}$ (min) Mittelwert (± SD)*	*CL (ml/kg/min) Mittelwert (± SD)*
Neugeborene (0 bis 30 Tage)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Säuglinge (1 bis 23 Monate)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Kinder (3 bis 11 Jahre)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Jugendliche (13 bis 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;
$t_{1/2ß}$ = Halbwertszeit in der Eliminationsphase;
V_{dss} = Verteilungsvolumen im Steady State.
Die genannte Altersspanne entspricht derjenigen der pädiatrischen Studienteilnehmer.

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 ± 0,01 bis 0,10 ± 0,01 Nanogramm/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 Nanogramm/ml) bis zu 0,074 Nanogramm/ml auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Natriumhydroxid / Salzsäure (zur pH-Einstellung),
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

Haltbarkeit vor dem ersten Öffnen: 3 Jahre.
Haltbarkeit nach Anbruch: Das Arzneimittel muss sofort nach dem Öffnen verbraucht werden.
Haltbarkeit nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der Verdünnungen (siehe Abschnitt 6.6) wurde für 24 Stunden bei 20 - 25°C und für 24 Stunden bei 2 - 8°C nachgewiesen.
Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollen die Verdünnungen sofort verbraucht werden. Geschieht dies nicht, trägt der Anwender die Verantwortung für die Lagerzeiten und Lagerbedingungen in Gebrauch befindlicher Lösungen. Normalerweise sollten 24 Stunden bei 2 - 8°C nicht überschritten werden, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sufentanil Panpharma 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung:
Ampulle (Klarglas, Typ I)

Packung mit 1 Ampulle zu	2 ml Lösung
Packung mit 5 Ampullen zu je	2 ml Lösung
Packung mit 10 Ampullen zu je	2 ml Lösung
Packung mit 20 Ampullen zu je	2 ml Lösung
Packung mit 1 Ampulle zu	10 ml Lösung
Packung mit 5 Ampullen zu je	10 ml Lösung
Packung mit 10 Ampullen zu je	10 ml Lösung
Packung mit 20 Ampullen zu je	10 ml Lösung

Sufentanil Panpharma 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung:
Ampulle (Klarglas, Typ I)

Packung mit 1 Ampulle zu	1 ml Lösung
Packung mit 5 Ampullen zu je	1 ml Lösung
Packung mit 10 Ampullen zu je	1 ml Lösung
Packung mit 20 Ampullen zu je	1 ml Lösung
Packung mit 1 Ampulle zu	5 ml Lösung
Packung mit 5 Ampullen zu je	5 ml Lösung
Packung mit 10 Ampullen zu je	5 ml Lösung
Packung mit 20 Ampullen zu je	5 ml Lösung
Packung mit 1 Ampulle zu	20 ml Lösung
Packung mit 5 Ampullen zu je	20 ml Lösung
Packung mit 10 Ampullen zu je	20 ml Lösung
Packung mit 20 Ampullen zu je	20 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sollte das Produkt visuell auf Partikel, Beschädigung des Behältnisses oder sichtbare Anzeichen von Beeinträchtigung überprüft werden.

Werden Mängel dieser Art beobachtet, so ist die Lösung zu verwerfen.

Das Produkt kann zur Herstellung einer Infusionslösung mit 0,9%iger NaCl- oder 5%iger Glucoselösung gemischt werden. Die Lösungen müssen innerhalb von 24 Stunden nach Zubereitung verbraucht werden. Während dieser Zeit müssen sie bei 20 – 25°C oder bei 2 – 8°C aufbewahrt werden.

Zur epiduralen Verabreichung kann das Produkt mit 0,9%iger NaCl-Lösung gemischt werden.

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

7. Inhaber der Zulassung

Panpharma
Z.I. du Clairay
31533 Luitré
Frankreich

8. Zulassungsnummer

136518

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

6. Oktober 2015

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.