

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sufentanil-hameln 10 Mikrogramm/ml Injektions-/Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 10 Mikrogramm Sufentanil (entspricht 15 Mikrogramm Sufentanilcitrat).

1 Durchstechflasche mit 50 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 500 Mikrogramm Sufentanil (entspricht 750 Mikrogramm Sufentanilcitrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,54 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Die Lösung ist klar und farblos.

(pH: 3,5–5,0)

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Die intravenöse Anwendung von Sufentanil ist indiziert als analgetische Komponente einer balancierten Anästhesie mit Distickstoffmonoxid (Lachgas)/Sauerstoff und als Monoanästhesie bei endotracheal intubierten und beatmeten Patienten.

Intravenöses Sufentanil ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen:

- als analgetische Komponente während der Einleitung und Aufrechterhaltung einer balancierten Allgemeinanästhesie,
- als Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen bei Patienten während größerer operativer Eingriffe.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sufentanil darf nur von Anästhesisten oder Ärzten, die Erfahrung mit dessen Anwendung und Wirkung haben oder unter deren Aufsicht angewendet werden.

Die Dosierung richtet sich individuell nach Alter und Körpergewicht des Patienten und nach der klinischen Situation (klinischer Befund, Begleitmedikation, Narkoseverfahren, Dauer und Art des operativen Eingriffs). Die Wirkung der Initialdosis muss bei Gabe 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 Anwendung und Dosierung folgendermaßen erfolgen:

- Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen:

- Als analgetische Komponente bei balancierten Narkosen unter Anwendung mehrerer Anästhetika zur Einleitung und Aufrechterhaltung:

**Initialdosis** – als langsamer i.v.-Bolus oder als Infusion über 2–10 Minuten: 0,5–2 Mikrogramm Sufentanil/kg KG. Die Wirkdauer ist von der Dosis abhängig. Die Wirkdauer von 0,5 Mikrogramm Sufentanil/kg KG beträgt ungefähr 50 Minuten.

**Erhaltungsdosis** – i.v. angewendet bei Anzeichen nachlassender Anästhesie: 10–50 Mikrogramm Sufentanil (ca. 0,15–0,7 Mikrogramm/kg KG).

Respiratorentwöhnung (Weaning): In dieser Phase muss die Dosierung sehr langsam reduziert werden.

- Als Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose:

**Initialdosis** – als langsame i.v.-Injektion oder als Kurzinfusion über 2–10 Minuten: 7–20 Mikrogramm Sufentanil/kg KG.

**Erhaltungsdosis** – i.v. bei Anzeichen 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 sind individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und auf die erwartete Restdauer der Operation abzustimmen.

Bolusgaben von Sufentanil als Monoanästhetikum führten nicht zu einer ausreichenden Narkosetiefe und machten die Gabe zusätzlicher Anästhetika erforderlich.

#### Besondere Dosierungshinweise:

Ältere und geschwächte Patienten benötigen in der Regel geringere Dosismengen. Bei älteren Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit von Sufentanil nicht verlängert, aber es besteht ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Unregelmäßigkeiten.

Die beabsichtigte Gesamtdosis ist bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen vorsichtig zu titrieren: nicht kompensierte Hypothyreose, pulmonale Erkrankungen (vor allem solche mit verminderter Vitalkapazität), Übergewicht, Alkoholismus. 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.

Patienten unter langfristiger Opioid-Behandlung oder mit anamnestisch bekanntem Opioidabusus benötigen möglicherweise höhere Dosen.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der Dauer des Eingriffes.

Sufentanil kann als Einmaldosis oder in wiederholten Dosen angewendet werden.

Schnelle Bolusinjektionen sind zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung eines Sedati-

vums sind die beiden Substanzen in getrennten Spritzen zu verabreichen.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sufentanil-hameln 10 Mikrogramm/ml bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ist nicht erwiesen, da es keine relevante Anwendung für dieses spezifische Arzneimittel in den unter Abschnitt 4.1 genannten Anwendungsgebieten gibt.

### Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Sufentanil-hameln 10 Mikrogramm/ml Injektions-/Infusionslösung darf vor der Anwendung nicht verdünnt werden. Es wird gebrauchsfertig in einer Stärke von 10 Mikrogramm/ml zur Verfügung gestellt. Dies muss beachtet werden, um Dosierungs-/Medikationsfehlern zu vermeiden.

Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Partikel, Beschädigung des Behältnisses oder sichtbare Anzeichen von Beeinträchtigung überprüft werden. Werden Mängel dieser Art festgestellt, ist die Lösung zu verwerfen.

### 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 gegen andere Morphinomimetika,
- mit Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss,
- mit akuten hepatischen Porphyrien,
- die gleichzeitig mit MAO-Hemmern behandelt werden, oder bei Patienten die MAO-Hemmer innerhalb der letzten 14 Tage erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5),
- die gleichzeitig mit kombinierten Morphin-Agonist/Antagonisten (z. B. Nalbutrophin, Buprenorphin, Pentazocin) behandelt werden.

Die intravenöse Anwendung während der Geburt oder vor dem Abklemmen der Nabelschnur während eines Kaiserschnitts ist kontraindiziert, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Atemdepression ist dosisabhängig und kann durch einen spezifischen Opioidantagonisten (Naloxon) aufgehoben 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 und nach intravenöser Gabe von Sufentanil wiederkehren kann. Daher müssen die Patienten unter geeigneter Überwachung bleiben. Eine Reanimationsausrüstung sowie Opioidantagonisten müssen jederzeit zur Verfügung stehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO<sub>2</sub> verändern und auf diese Weise postoperativ die Atmung beeinflussen.

#### Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Sufentanil-hameln und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Sufentanil-hameln zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Die intravenöse Anwendung von Sufentanil darf nur bei Patienten erfolgen, die intubiert sind und mechanisch beatmet werden.

Nicht-epileptische Myoklonien können auftreten.

Die Anwendung schneller Bolus-Injektionen von Opioiden muss bei Patienten mit beeinträchtiger cerebraler Compliance vermieden werden; bei solchen Patienten wurde gelegentlich der vorübergehende Abfall im mittleren arteriellen Druck von einer kurzdauernden Abnahme des cerebralen Perfusionsdrucks begleitet.

Es empfiehlt sich, bei älteren oder geschwächten Patienten die Dosis zu reduzieren. Opiode sind bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit Vorsicht zu titrieren: unkontrollierte Hypothyreose, pulmonale Erkrankungen, verminderte respiratorische Reserve, Alkoholismus, eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Für diese Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung angezeigt.

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

Bei ungenügender Dosierung von Anticholinergika oder wenn Sufentanil in Kombination mit nicht-vagolytischen Muskelrelaxantien angewendet wird, kann es zum Auftreten von Bradykardie und möglicherweise zum Herzstillstand kommen. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Die tachykarden Wirkungen, die durch die Anwendung von Pancuronium hervorgerufen werden, können die induzierte Bradykardie möglicherweise übersteigen.

Opiode können, vor allem bei hypovolämischen Patienten, Hypotonie hervorrufen. Es sind geeignete Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen arteriellen Druckes zu ergreifen.

#### Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden können sich Toleranz, eine physische und psychische Abhängigkeit sowie eine Opioidgebrauchsstörung entwickeln.

Missbrauch oder absichtliche Fehlanwendung von Sufentanil-hameln kann Überdosierungen und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z.B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Die Patienten müssen auf Anzeichen von Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z.B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte eine Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

#### Absetzen der Therapie und Entzugssyndrom

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

#### Schlafbezogene Atemstörungen

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

#### Opioidinduzierte Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Sufentanildosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eventuell können eine Verminderung der Sufentanildosis, ein Abbruch der Sufentanilbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

#### Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Als  $\mu$ -Opioidrezeptoragonist kann Sufentanil die Motilität des Gastrointestinaltrakts verlangsamen. Sufentanil-hameln sollte bei

Patienten mit einem Risiko für Ileus daher mit Vorsicht angewendet werden.

Als  $\mu$ -Opioidrezeptoragonist kann Sufentanil einen Spasmus des Musculus sphincter Oddi verursachen. Sufentanil-hameln sollte daher bei Patienten mit einer Erkrankung des Gallengangs, einschließlich einer akuten Pankreatitis, mit Vorsicht angewendet werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sufentanil-hameln 10 Mikrogramm/ml bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ist nicht erwiesen, da es keine relevante Anwendung für dieses spezifische Arzneimittel in den unter Abschnitt 4.1 genannten Anwendungsgebieten gibt.

Dieses Arzneimittel enthält 3,54 mg Natrium pro Milliliter Injektions-/Infusionslösung, entsprechend 0,2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Bei Anwendung großer Volumina der Injektions-/Infusionslösung (z.B. bei mehr als 6,5 ml entsprechend mehr als 1 mmol Natrium) ist dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzartermer) Diät.

Die Anwendung von Sufentanil kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Sufentanil als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

##### Sedativa wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen kann zu einem Blutdruckabfall führen.

##### Gabapentinoide

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

##### Andere das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfende Arzneimittel

Arzneimittel wie Barbiturate, Opiode, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika und andere nicht selektive zentral dämpfende (Arznei)Mittel (z.B. Alkohol) können die atemdepressorische Wirkung von Narkotika potenzieren.

Wenn Patienten andere ZNS-dämpfende Arzneimittel erhalten haben, ist die erforderliche Dosis von Sufentanil geringer. Die gleichzeitige Anwendung mit Sufentanil bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, starke Sedierung, Koma und Tod erhöhen.

### Wirkung von Sufentanil auf andere Arzneimittel

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

#### Cytochrom-P450 -3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren

Sufentanil wird hauptsächlich über das humane 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 Abbau von Sufentanil durch andere potente Cytochrom P450 3A4-Enzyminhibitoren (z. B. Ketocozazol, 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.

Wenn hohe Dosen von Sufentanil und Distickstoffmonoxid gleichzeitig angewendet werden, kann es zu einem Abfall von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen kommen.

Serotonerge Arzneimittel einschließlich Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)  
Die gleichzeitige Verabreichung von Sufentanil mit serotonergen Wirkstoffen, wie Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI), kann das Risiko für ein Serotonin-Syndrom, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, erhöhen. Monoaminoxidase-Inhibitoren dürfen in den 2 Wochen vor oder gleichzeitig mit der Anwendung von Sufentanil-hameln 10 Mikrogramm/ml Injektions-/Infusionslösung nicht eingenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Sufentanil und Vecuronium oder Suxamethonium kann zu einer Bradykardie führen, insbesondere wenn der Puls schon vorher niedrig ist (z. B. unter einer Therapie mit Calcium-Kanalblockern oder  $\beta$ -Blockern). In diesen Fällen ist es ratsam die Dosierung von einem oder von beiden Arzneimitteln entsprechend zu reduzieren.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit von während der Schwangerschaft intravenös angewendetem Sufentanil wurde beim Menschen nicht nachgewiesen, aber in Tierstudien zeigten sich keinerlei teratogene Wirkungen.

Wie bei anderen Arzneimitteln sollte das Risiko gegen den möglichen Nutzen für den Patienten abgewogen werden.

#### Stillzeit

Sufentanil wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Sufentanil zu unterbrechen ist/ auf die Behandlung mit Sufentanil verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Das Stillen kann 24 Stunden nach der letzten Anwendung von Sufentanil fortgesetzt werden.

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

Patienten dürfen nach Anwendung von Sufentanil erst wieder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, wenn ausreichend Zeit verstrichen ist. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sufentanil wurde an 650 Patienten in 6 klinischen Studien untersucht. Davon nahmen 78 Patienten an 2 klinischen Studien teil, bei denen Sufentanil intravenös als Anästhetikum zur der Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei großen chirurgischen Eingriffen (Bypass- oder Herzoperationen) angewendet wurde. Die übrigen 572 Patienten nahmen an 4 Studien teil, bei denen epidurales Sufentanil als postoperatives Analgetikum oder als analgetischer Zusatz zu epiduralem Bupivacain während der Wehen und vaginaler Entbindung angewendet wurde. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis Sufentanil erhielten. Basierend auf zusammengefassten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $\geq 5\%$  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	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
Sehr selten	( $< 1/10\ 000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 4

#### 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: <http://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 Bradynoe bis Apnoe variieren kann, charakterisiert. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Sufentanil kann eine Atemdepression bereits im therapeutischen Dosisbereich (i. v.:  $> 0,3$  Mikrogramm/kg KG) auftreten. Bei der Anwendung von Sufentanil unter kontrollierten Bedingungen sind entsprechende Sicherheitsvorkehrungen für die Beherrschung solcher Symptome sicherzustellen.

#### Behandlung

Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe ist Sauerstoff zu verabreichen und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchzuführen. Ein spezifischer Antagonist wie Naloxon ist nach Erfordernis einzusetzen um die Atemdepression zu beheben. Das schließt die Anwendung von rascher greifenden Gegenmaßnahmen nicht aus. Die Atemdepression kann länger anhalten als die Wirkung des Opioidantagonisten, sodass zusätzliche Dosen des letzteren notwendig sein können.

Sollte die Atemdepression zusammen mit einer Muskelrigidität auftreten, könnte ein intravenös anzuwendendes neuromuskulär blockierendes Arzneimittel erforderlich werden, um eine assistierte oder kontrollierte Beatmung zu ermöglichen.

Der Patient ist sorgfältig zu überwachen. Körpertemperatur und ausreichende Flüssigkeitszufuhr sind aufrechtzuerhalten. Falls eine starke und/oder anhaltende Hypotonie auftritt, ist die Möglichkeit einer Hypovolämie in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls durch entsprechende parenterale Flüssigkeitszufuhr zu behandeln.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika; Allgemeinanästhetika; Opioidanästhetika  
ATC-Code: N01AH03.

Sufentanil, ein hochpotentes Opioidanalgetikum, ist ein spezifischer  $\mu$ -Agonist mit einer im Vergleich zu Fentanyl 7- bis 10mal höheren Affinität zu den  $\mu$ -Rezeptoren. Sufentanil weist eine mehrfach stärkere analgetische Wirkung als Fentanyl auf, wo-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Gelegentlich:	Rhinitis
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Gelegentlich: Nicht bekannt:	Überempfindlichkeit anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Gelegentlich:	Apathie, Nervosität
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig: Häufig:  Gelegentlich:  Nicht bekannt:	Sedierung neonataler Tremor, Schwindel, Kopfschmerzen  Intraoperative Muskelbewegungen, Ataxie, neonatale Dyskinesie, Dystonie, Hyperreflexie, Hypertonus, neonatale Hypokinesie, Somnolenz  Tonisch-klonische Bewegungen (unwillkürliche Muskelkontraktionen), Euphorie, Schwindel, Koma, Krampfanfälle
<b>Augenerkrankungen</b>	Gelegentlich: Nicht bekannt:	Sehstörungen Miosis
<b>Herzerkrankungen</b>	Häufig: Gelegentlich:  Nicht bekannt:	Tachykardie Atrioventrikulärer Block, Zyanose, Bradykardie, Arrhythmie, anormales EKG, Asystolie  Herzstillstand
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Häufig: Nicht bekannt:	Hypertonie, Hypotonie, Blässe Schock
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	Häufig: Gelegentlich:  Nicht bekannt:	neonatale Zyanose Bronchospasmus, Hypoventilation, Dysphonie, Husten, Singultus, Atemwegserkrankungen  Atemstillstand, Apnoe, Atemdepression, Lungenödem, Laryngospasmus
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	Häufig:	Erbrechen, Übelkeit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich:  Nicht bekannt:	Pruritus Hautverfärbung allergische Dermatitis, Hyperhidrose, Ausschlag, neonataler Ausschlag, trockene Haut Erythem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Häufig: Gelegentlich:  Nicht bekannt:	Muskelzucken Rückenschmerzen, neonataler Hypotonus, Rigidität der Skelettmuskulatur (einschließlich Brustwandrigidität)  Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig:	Harnverhalt, Harninkontinenz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig: Gelegentlich:	Fieber Schüttelfrost, Hypothermie, verminderte Körpertemperatur, erhöhte Körpertemperatur, Reaktion am Verabreichungsort, Schmerz am Verabreichungsort, Schmerz

bei hämodynamische Stabilität und gute Sauerstoffversorgung des Myokards in Gegenwart von Sufentanil aufrechterhalten werden. Nach intravenöser Anwendung wird das Wirkmaximum innerhalb weniger Minuten erreicht.

Pharmakologische Studien berichten kardiovaskuläre Stabilität und EEG-Muster

ähnlich wie für Fentanyl. Es gab keine immunsuppressiven oder hämolytischen Wirkungen, auch wurde die Histaminfreisetzung nicht stimuliert. Wie andere Opioiden kann Sufentanil durch einen Angriff am zentralen Vaguskern eine Bradykardie hervorrufen. Herzfrequenzsteigerungen durch Pancuronium werden durch Sufentanil nicht oder nur teilweise unterdrückt.

Sufentanil besitzt eine hohe Sicherheitsbreite (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 Analgesietiefe ist dosisabhängig und kann während der Operation dem Schmerzniveau entsprechend angepasst werden.

Viele durch Sufentanil ausgelöste Wirkungen (insbesondere Atemdepression) können durch Gabe eines Antagonisten wie Naloxon aufgehoben werden.

## 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 betragen 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-Rate 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 zeigte 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.

Zusatz von Epinephrin (50–75 Mikrogramm) vermindert die anfängliche Resorptionsrate von Sufentanil um 25–50 %.

### Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Informationen für Kinder sind begrenzt.

### Intravenöse Anwendung

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 und Kleinkindern, 91,9 % bei Kindern und 92,5 % bei Erwachsenen.

Nach Anwendung eines intravenösen Sufentanil-Bolus von 10–15 Mikrogramm/kg Körpergewicht bei pädiatrischen Patienten in der Herzchirurgie kann die Pharmakokinetik von Sufentanil durch eine triexponen-

tielle 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.

Siehe Tabelle 1

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auswirkungen auf die Reproduktion (verminderte Fertilität, embryotoxische Wirkungen, fetotoxische Wirkungen, Neugeborenensterblichkeit) wurden bei Ratten und Kaninchen nur nach der Anwendung von Dosen festgestellt, die toxisch für die Elterntiere waren (das 2,5-fache der Dosis beim Menschen für 10–30 Tage). Teratogene Effekte wurden nicht berichtet. Langzeituntersuchungen am Tier zum karcinogenen Potential von Sufentanil wurden nicht publiziert.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat  
Natriumchlorid  
Citronensäure 0,1 M (zur pH-Wert Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch:

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Anbruch angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (Klarglas, Typ I) mit einem Brombutyl-Gummistopfen.

Packungen mit 1, 5, 10 Durchstechflaschen zu je 50 ml Injektions-/Infusionslösung.

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

Altersgruppe	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 bis 30 Tage)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Säuglinge und Kleinkinder (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<sub>1/2β</sub> = Eliminationshalbwertszeit; V<sub>dss</sub> = Verteilungsvolumen im Steady State. Die genannte Altersspanne entspricht derjenigen der pädiatrischen Studienteilnehmer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

94564.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
01.08.2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
04.02.2021

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt