



Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml
Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml
Sufentanil-Actavis 50 µg/ml

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml
 Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml
 Sufentanil-Actavis 50 µg/ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml
Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml
 1 ml Injektionslösung enthält 0,005 mg Sufentanil (entsprechend 0,0075 mg Sufentanilcitrat)
Sufentanil-Actavis 50 µg/ml
 1 ml Injektionslösung enthält 0,05 mg Sufentanil (entsprechend 0,075 mg Sufentanilcitrat).

 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 3,54 mg Natrium/ml Injektionslösung

 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendung bei Erwachsenen:
 Die intravenöse Anwendung von Sufentanil-Actavis ist indiziert zur Anästhesie bei allen medizinischen Maßnahmen, bei denen endotracheale Intubation und Beatmung durchgeführt werden:
 – als analgetische Komponente während Einleitung und Aufrechterhaltung von Kombinationsnarkosen
 – als Monoanästhetikum

Die epidurale Anwendung von Sufentanil-Actavis 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 bei vaginaler Entbindung.

Anwendung bei Kindern:

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sufentanil-Actavis sollte nur von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit dessen Gebrauch und den klinischen Auswirkungen der Anwendung haben. Die epidurale Verabreichung darf nur durch einen Arzt erfolgen, der hinreichend erfahren in der Technik der epiduralen Applikation ist. Die korrekte Position der Nadel oder des Katheters muss vor der Verabreichung überprüft werden.

Die Dosierung von Sufentanil-Actavis richtet sich nach Alter und Körpergewicht sowie individuell nach der klinischen Situation (klinischer Befund, Begleitmedikation, Narkoseverfahren, Art und Dauer des operativen Eingriffs). Die Wirkung der Initialdosis muss bei Verabreichung weiterer Dosen berücksichtigt werden.

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

Intravenöse Verabreichung

Erwachsene

1. Sufentanil-Actavis als analgetische Komponente in Kombinationsnarkosen:

Einleitungs-dosis – intravenös als langsame Injektion oder als Infusion über 2 -10 Minuten:
 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-Actavis als Monoanästhetikum mit 100% Sauerstoff (Kardio-/Neurochirurgie):

Einleitungs-dosis – intravenös als langsame Injektion oder als Infusion über 2 – 10 Minuten:
 8 – 30 µg Sufentanil/kg Körpergewicht

Erhaltungsdosis – intravenös bei klinischen Zeichen nachlassender Anästhesie:
 0,35 – 1,4 µg Sufentanil/kg Körpergewicht

Kinder und Jugendliche

Durch die große Variabilität der pharmakokinetischen Parameter bei Neugeborenen können keine verlässlichen Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder > 1 Monat:

Soweit keine Kontraindikation besteht, wird die Prämedikation mit einem Anticholinergikum wie Atropin für alle Dosierungen empfohlen.

Einleitung der Anästhesie:

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

Aufrechterhaltung der Anästhesie bei beatmeten Patienten:

Sufentanil-Actavis kann im Rahmen einer Kombinationsnarkose verabreicht werden. Die Dosierung hängt von der Dosis begleitender Anästhetika sowie der Art und Dauer des Eingriffs ab. Einer Initialdosis von 0,3 - 2 µg/kg Körpergewicht als langsame Bolusinjektion über mindestens 30 Sekunden können bei Bedarf weitere Bolusgaben von 0,1- 1 µg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 5 µg/kg Körpergewicht bei kardialen Eingriffen folgen.

Epidurale Verabreichung

Erwachsene

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

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

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

Bei Bedarf sollte der Patient die Möglichkeit zur Bolusinjektionen von 2 ml über ein patientengesteuertes Spritzenpumpensystem haben. Eine an der Spritzenpumpe voreingestellte Sperrzeit von 20 Minuten für eine weitere Bolusgabe wird empfohlen.

Für die Behandlung von Schmerzen während der 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 Analgesie. Um eine bessere Durchmischung von Bupivacain und Sufentanil in der Spritze zu erreichen, sollte zuerst Sufentanil und dann Bupivacain im gewünschten Verhältnis aufgezogen werden.

Falls notwendig kann das optimale Gesamtvolumen von 10 ml durch Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung erreicht werden. Zwei wei-

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml
Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml
Sufentanil-Actavis 50 µg/ml



tere Injektionen dieser Kombination können bei Bedarf verabreicht werden, wobei eine Pause von mindestens 30 min. zwischen den Einzelgaben eingehalten und die Höchstdosis von Bupivacain berücksichtigt werden sollte. Eine Gesamtdosis von 30 Mikrogramm Sufentanil sollte nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Sufentanil-Actavis 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-Actavis 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-Actavis 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-Actavis 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.

Art der Anwendung

Die beabsichtigte Gesamtdosis sollte vorsichtig titrierend verabreicht werden, insbesondere wenn bei Patienten eine der folgenden Erkrankungen vorliegt:

Nicht kompensierte Hypothyreose; pulmonale Erkrankungen, vor allem solche mit verminderter Vitalkapazität; Adipositas; Alkoholkrankheit. Bei diesen Patienten ist eine länger dauernde postoperative Überwachung angezeigt.

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.

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

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

Dauer der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Sufentanil-Actavis darf nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Sufentanil, andere Opiode oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- 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.

Zusätzliche Gegenanzeigen bei intravenöser Anwendung

Sufentanil-Actavis darf intravenös nicht angewendet werden

- unter der Geburt oder während des Kaiserschnittes vor Abnabelung des Kindes, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht (siehe Abschnitt 4.6).
- bei akuten hepatischen Porphyrien.

Zusätzliche Gegenanzeigen bei epiduraler Anwendung

Sufentanil-Actavis darf epidural nicht angewendet werden

bei schweren Blutungen oder Schock, Sepsis, Infektionen der Injektionsstelle, Veränderungen im Blutbild, Störungen der Blutgerinnung wie Thrombozytopenie und Koagulopathie oder Behandlung mit Antikoagulantien sowie Behandlung mit anderen Arzneimitteln oder medizinische Bedingungen, die die Durchführung einer Epiduralanästhesie kontraindizieren.

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.

Kinder und Jugendliche

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von epiduralem Sufentanil-Actavis bei Kindern jünger als 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen (siehe auch Abschnitt 4.2 und 5.1).

Besondere Patientengruppen

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

Die Gabe von schnellen Bolusinjektionen sollte vermieden werden; bei diesen Patienten geht der vorübergehende Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks mit einer kurz dauernden Verminderung des zerebralen Perfusionsdrucks einher.

Besondere Vorsicht ist geboten bei nicht kompensierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, verminderter Atemreserve, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Adipositas und Alkoholkrankheit. Bei diesen Patienten ist eine länger dauernde postoperative Überwachung angezeigt.

Eine Dosisreduktion sollte bei älteren und geschwächten Patienten sowie bei Patienten, die bereits mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Atemdepression verursachen, erwogen werden.

Bei epiduraler Anwendung von Sufentanil sollte bei vorhandener Atemdepression, verminderter Atemfunktion oder fetaler Distress Vorsicht geboten werden. Der Patient sollte nach jeder Dosis mindestens eine Stunde eng überwacht werden, da eine frühe Atemdepression auftreten kann.

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

Da Sufentanil, insbesondere bei hypovolämischen Patienten, eine Hypotension auslösen kann, sollte die beabsichtigte Gesamtdosis vorsichtig titrierend gegeben werden. Es sollten weiterhin angemessene Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen Blutdrucks zur Anwendung kommen.

Sonstige Hinweise

Sufentanil kann eine dosisabhängige Atemdepression hervorrufen; diese



Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml Sufentanil-Actavis 50 µg/ml

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.

Nach Verabreichung von Sufentanil kann es zum Auftreten von Rigor der Skelettmuskulatur einschließlich der Thoraxmuskulatur kommen. Dies kann in der Regel durch die folgenden Maßnahmen verhindert werden:

Langsame intravenöse Injektion (gewöhnlich ausreichend bei niedrigen Dosen); Prämedikation mit einem Benzodiazepin; Einsatz von Muskelrelaxanzien.

Es kann zu Bradykardie bis hin zum Herzstillstand kommen, wenn das vorher gegebenenfalls verabreichte Anticholinergikum unterdosiert oder Sufentanil mit einem nicht-vagolytisch wirkenden Relaxans kombiniert wurde. Eine Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Nach schnellen intravenösen Bolusinjektionen ist über das Auftreten von Husten berichtet worden.

Nicht-epileptische (myo)klonische Bewegungen können auftreten.

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

Sufentanil-Actavis enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml. Ab einer Dosierung von 6,5 ml enthält Sufentanil-Actavis mehr als 1 mmol (23 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

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 Anwendungen in der Intensivtherapie kann sich dagegen eine

physische Abhängigkeit entwickeln. Entzugerscheinungen 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 Entzugerscheinungen kann bei Bedarf Clonidin eingesetzt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen kann zu einem Blutdruckabfall führen.

Sufentanil wird hauptsächlich über Enzym Cytochrom P-450-3A4 metabolisiert. Wenn gleich bisher in-vivo keine Inhibition durch Erythromycin (einen bekannten Cytochrom-P450-3A4-Inhibitor) beobachtet wurde, weisen in-vitro Daten auf eine mögliche Inhibition des Abbaus von Sufentanil durch andere potente Cytochrom P-450-3A4-Enzyminhibitoren (z.B. Ketonazol, Itraconazol, Ritonavir) hin. Dies könnte das Risiko einer verlängerten oder verzögert einsetzenden Atemdepression erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel erfordert besondere Sorgfalt und Beobachtung des Patienten; insbesondere kann eine Dosisreduktion von Sufentanil erforderlich sein.

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

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

Über die Anwendung von Sufentanil bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Ein mögliches Risiko für den Menschen ist unbekannt. In Tierstudien zeigte sich Reproduktionstoxizität, teratogene Effekte wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte Sufentanil während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

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) ist kontraindiziert, da Sufentanil, gleich anderen Opioiden, die Plazenta passiert und eine Atemdepression bei Neugeborenen bewirken kann.

Kontrollierte klinische Studien während Entbindungen haben gezeigt, dass epidural verabreichtes Sufentanil als Zusatz zu epidural verabreichtem Bupivacain bis zu einer Gesamtdosis von 30 µg keine schädlichen Auswirkungen auf die Verfassung der Mutter während der Geburt oder auf den APGAR-Score des Kindes hat. Nach epiduraler Gabe einer Gesamtmenge von mehr als 30 µg wurden durchschnittlich Plasmakonzentrationen von 0,016 mg/l in der Nabelvene nachgewiesen.

Stillzeit

Sufentanil wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher ist Sufentanil bei stillenden Müttern kontraindiziert.

Unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Daten kann vierundzwanzig Stunden nach dem Ende einer Narkose wieder mit dem Stillen begonnen werden.

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml
Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml
Sufentanil-Actavis 50 µg/ml



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

Der Patient sollte nur aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen, wenn nach Gabe von Sufentanil eine angemessene Zeit verstrichen ist. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sufentanil wurde bei 650 Studienteilnehmern, die Sufentanil in 6 klinischen Studien erhielten, untersucht. 78 dieser Studienteilnehmer nahmen an 2 Studien teil, in denen Sufentanil intravenös als analgetische Komponente während der Einleitung und Aufrechterhaltung von Kombinationsnarkosen bei großen chirurgischen Eingriffen (Bypass der Koronararterie oder Operation am offenen Herzen) verabreicht wurde. Die verbleibenden 572 Studienteilnehmer nahmen an 4 Studien teil, bei denen Sufentanil epidural postoperativ allein oder als ergänzendes analgetisches Mittel zu epidural verabreichtem Bupivacain für die Behandlung von Schmerzen während der Wehen und bei vaginaler Entbindung verabreicht wurde. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Sufentanil und lieferten Sicherheitsdaten.

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (Inzidenz ≥ 5 %) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %):

Sedierung (19,5%), Pruritus (15,2%), Übelkeit (9,8%) und Erbrechen (5,7%).

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Sufentanil berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100 bis <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
- Selten (≥1/10.000 bis <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 Reaktion, anaphylaktoide Reaktion

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Apathie, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Sedierung
 Häufig: neonataler Tremor, Schwindel, Kopfschmerz
 Gelegentlich: Ataxie, neonatale Dyskinesie, Dystonie, Hyperreflexie, gesteigerte Muskelspannung, neonatale Hypokinesie, Somnolenz
 Nicht bekannt: Konvulsionen, Koma, unwillkürliche Muskelkontraktionen

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörung
 Nicht bekannt: Miosis

Herzkrankungen:

Häufig: Tachykardie
 Gelegentlich: atrio-ventrikulärer Block, Zyanose, Bradykardie, Arrhythmie, anomales Elektrokardiogramm
 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: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig: Pruritus
 Häufig: Hautverfärbung
 Gelegentlich: allergische Dermatitis, Hyperhidrose, Hauterkrankung, Hautausschlag, neonataler Hautausschlag, trockene Haut
 Nicht bekannt: Erythem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Muskelzuckungen
 Gelegentlich: Rückenschmerzen, verminderte neonatale Muskelspannung, Muskelrigidität
 Nicht bekannt: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Harnverhalt, Harninkontinenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Fieber
 Gelegentlich: Hypothermie, erniedrigte Körpertemperatur, erhöhte Körpertemperatur, Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Schmerzen

* bei schnellen intravenösen Bolusinjektionen tritt Husten sehr häufig auf

Kinder und Jugendliche

Ein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen ist nicht zu erwarten.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung kann es zu einer Verstärkung der pharmakologischen Wirkung und der Nebenwirkungen kommen. In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit wird das klinische Bild vor allem bestimmt von der Atemdepression, die alle Grade von Bradypnoe bis Apnoe annehmen kann. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Sufentanil kann eine Atemdepression bereits im therapeutischen Dosisbereich (i.v.: > 0,3 µg/kg KG) auftreten.

Behandlung

Bei Hypoventilation bzw. Apnoe sollte Sauerstoff gegeben werden und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung ist angezeigt. Ein spezifischer Antagonist wie Naloxon kann zur Anwendung kommen, um die Atemdepression zu kontrollieren. Dies schließt die Anwendung von mehr unmittelbaren Gegenmaßnahmen nicht aus. Wegen der kurzen Wirkdauer der Antagonisten kann die Atemdepression jedoch erneut auftreten, so dass eine wiederholte Gabe des Antagonisten erforderlich werden kann. Bei gleichzeitig bestehendem muskulärem Rigor ist unter kontrollierter Beatmung die Gabe eines Muskelrelaxans in Erwägung zu ziehen. Der Patient sollte sorgfältig überwacht werden.

Wenn die Atemdepression mit Muskelrigidität einhergeht, kann die intravenöse Anwendung eines Muskelrelaxans angezeigt sein, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu ermöglichen.



Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml
Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml
Sufentanil-Actavis 50 µg/ml

Der Patient sollte sorgfältig überwacht sowie eine normale Körpertemperatur und angemessene Flüssigkeitsaufnahme gewährleistet werden. Ursache einer schweren oder andauernden Hypotension kann eine Hypovolämie sein. Sie wird mit bedarfsorientierter parenteraler Volumengabe behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika/Opioidanalgetika
 ATC-Code: N01AH03

Sufentanil, ein hochpotentes Opioidanalgetikum, ist ein spezifischer µ-Antagonist mit einer im Vergleich zu Fentanyl 7 bis 10-mal höheren Affinität zu den µ-Rezeptoren. Die analgetische Potenz ist etwa 500 – 1000-mal stärker als die von Morphin. Nach intravenöser Gabe wird das Wirkmaximum innerhalb weniger Minuten erreicht.

Wesentliche Erkenntnisse aus den pharmakologischen Studien waren kardiovaskuläre Stabilität, Fentanylanaloge EEG-Reizantworten und fehlende Immunsuppression, Hämolyse oder Histaminfreisetzung. Eine mögliche Bradykardie wird, wie bei anderen Opioiden, durch Wirkung am zentralen Vagus Kern 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 25,211 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 µg Sufentanil/kg Körpergewicht bei 15 Kindern zwischen 4 und 12 Jahren betrug der Beginn und 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 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 – 1500 µg Sufentanil, in denen über einen längeren Zeitraum Messungen der Serumkonzentrationen durchgeführt wurden, 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 917 ml/min. Aufgrund der methodisch bedingten Nachweisgrenze ergab sich nach der 250 µg-Dosis eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit (240 Minuten) als nach 1500 µg. Für den Abfall der Plasmakonzentration vom therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich sind die Halbwertszeiten der Verteilungsphase bestimmend, nicht die terminale Halbwertszeit (4,1 h nach 250 µg bis 10 – 16 h nach 500 – 1500 µg). Im untersuchten Dosisbereich zeigt die Pharmakokinetik von Sufentanil einen linearen Verlauf. 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 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 untenstehende Tabelle.

Epidurale Verabreichung:

Nach epiduraler Gabe von 0,75 µg Sufentanil/kg Körpergewicht bei 15 Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren bewegten sich die Plasmaspiegel, die 30, 60, 120 und 240 min nach der Injektion gemessen wurden im Bereich von 0,08 ± 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.

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.

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml
Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml
Sufentanil-Actavis 50 µg/ml



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bezüglich akuter Toxizität siehe Abschnitt 4.9.

Sufentanil zeigte bei täglicher Injektion über einen Monat die für narkotische Analgetika typischen Effekte. Bei Hunden wurde Ataxie, Hypoxie, Mydriasis und Schlaf beobachtet. Ratten zeigten Exophthalmus, Muskelstarre und einen Verlust des Aufrichtereflexes. Bei allen Tieren kam es zu einer verminderten Futteraufnahme und damit zu einer Gewichtsabnahme. Dadurch und durch die täglich wiederholt eintretende Reduktion der physischen Aktivität sind auch die unspezifischen Toxizitätszeichen zu erklären.

Sufentanil passiert die Plazenta und erreicht in Rattenfetten eine Konzentration von 33% der im mütterlichen Plasma gemessenen Spitzenkonzentration. Auswirkungen auf die Reproduktion (Fertilitätsstörungen, embryotoxische Wirkungen, fetotoxische Wirkungen, Neugeborenensterblichkeit) wurden in Untersuchungen an Ratten und Kaninchen erst im für die Elterntiere toxischen Dosisbereich festgestellt (entsprechend dem 2,5-fachen der Dosis beim Menschen für 10 – 30 Tage).

Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C und vor Licht geschützt lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Lösung ist klar und farblos (pH: 3,5 – 5,0)

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml

Originalpackung: 5 Ampullen (Klarglas) mit zu je 2 ml Injektionslösung (N1)
 Bündelpackung: 25 (5 x 5) Ampullen

(Klarglas) mit zu je 2 ml Injektionslösung

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml

Originalpackung: 5 Ampullen (Klarglas) mit zu je 10 ml Injektionslösung (N1)
 Bündelpackung: 25 (5 x 5) Ampullen (Klarglas) mit zu je 10 ml Injektionslösung

Sufentanil-Actavis 50 µg/ml

Originalpackung: 5 Ampullen (Klarglas) mit zu je 5, bzw. 20 ml Injektionslösung (N1)

Bündelpackung: 25 (5 x 5) Ampullen (Klarglas) mit zu je 5, bzw 20 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Sufentanil-Actavis kann zur Herstellung einer Infusionslösung mit Ringer-Lösung, 0,9%iger NaCl- oder 5%iger Glucoselösung gemischt werden.

Diese Verdünnungen sind kompatibel mit Plastik-Infusionsbestecken.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

Restmengen der unverdünnten oder verdünnten Lösung sind zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
 Reykjavikurvegur 76 - 78
 220 Hafnarfjörður
 Island

Mitvertrieb

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
 Willy-Brandt-Allee 2
 81829 München
 Telefon: 089/558909-0
 Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml

50716.00.00

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml

45474.01.00

Sufentanil-Actavis 50 µg/ml

45462.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 10 µg/2 ml

23.05.2002/18.09.2006

Sufentanil-Actavis 5 µg/ml Injektionslösung 50 µg/10ml

15.05.2000/18.09.2006

Sufentanil-Actavis 50 µg/ml

15.05.2000/18.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
 Betäubungsmittel