

# Sufenta®/- forte

Piramal Critical Care Limited, London

Untersteht dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe

## Zusammensetzung

### Wirkstoffe

Sufentanili citras.

### Hilfsstoffe

Natrii chloridum, Aqua ad iniectionabilia.

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

*Sufenta Injektionslösung:* 0,0075 mg Sufentanili Citras (corresp. 5 µg Sufentanilum) pro ml.

*Sufenta forte Injektionslösung:* 0,075 mg Sufentanili Citras (corresp. 50 µg Sufentanilum) pro ml.

Sufenta/- forte ist eine wässrige, isotonische und sterile Lösung, sie enthält keine Konservierungsmittel.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

*Sufenta/- forte epidural ist indiziert bei Erwachsenen*

- Zur postoperativen Behandlung von Schmerzen nach allgemein chirurgischen Eingriffen, nach Thoraxoperationen, orthopädischen Eingriffen und nach Sectio caesarea.
- Als zusätzliches Analgetikum zu epiduralem Bupivacain während der Wehen und normalen Geburten.

*Sufenta/- forte intravenös ist indiziert bei Erwachsenen*

- Als Basis-Analgetikum während der Einleitungs- und Erhaltungsphase einer Kombinationsanästhesie bei allgemeinchirurgischen, gynäkologischen oder orthopädischen Eingriffen.
- Als alleiniges Allgemein-Anästhetikum zur Einleitung und Erhaltung der Narkose bei grösseren herz- und neurochirurgischen Eingriffen.

## Anwendung bei Kindern

- *Sufenta/- forte* intravenös ist indiziert bei Kindern über 1 Monat als zusätzliches Analgetikum während der Einleitungs- und/oder Erhaltungsphase einer ausgeglichenen Allgemeinanästhesie.
- *Sufenta/- forte* epidural ist indiziert bei Kindern ab 1 Jahr zur postoperativen Behandlung von Schmerzen nach allgemeinchirurgischen Eingriffen, Thoraxoperationen und orthopädischen Eingriffen.

## Dosierung/Anwendung

### Übliche Dosierung

Die Dosierung soll individuell abgestimmt werden. Sie richtet sich nach dem Alter, Körpergewicht, Allgemeinzustand, nach dem zugrundeliegenden Leiden des Patienten, nach der gleichzeitigen Einnahme anderer Arzneimittel sowie nach der Art des chirurgischen Eingriffs und der zur Anwendung gelangenden Anästhesie.

Bei Bedarf von weiteren Dosen sollte die Wirkung der Initialdosis in Betracht gezogen werden.

### Epidurale Anwendung

Bevor *Sufenta/- forte* in den Epiduralraum injiziert wird, sollte auf die korrekte Einführung der Nadel oder des Katheters geachtet werden.

*Verwendung zur postoperativen Schmerzbekämpfung:* Eine Initialdosis von 30-50 µg bewirkt in der Regel eine adäquate Linderung der Schmerzen für 4-6 Stunden. Weitere Bolus-Dosen von 25 µg können verabreicht werden, wenn Anzeichen für ein Nachlassen der Analgesie festzustellen sind.

Die Anwendungsdauer nach postoperativem Gebrauch ist auf maximal 24 Std. beschränkt.

*Verwendung als zusätzliches Analgetikum während der Wehen und der Geburt:* Ein Zusatz von 10 µg *Sufenta/- forte* zu epiduralem Bupivacain (0,125-0,25%) sorgt für eine länger wirksame und qualitativ bessere Analgesie. Falls erforderlich, können zwei Nachinjektionen der Kombination verabreicht werden. Es darf pro Geburt maximal 3× 10 µg Sufentanil verabreicht werden.

### Spezielle Patientengruppen

#### Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren und geschwächten Patienten sollte die Dosis reduziert werden. Obwohl bei Alterspatienten keine Zunahme der Plasmahalbwertszeit festzustellen war, ist es doch zu einer höheren Inzidenz von kardiovaskulären Veränderungen gekommen.

#### Pädiatrische Patienten

Epidural darf *Sufenta/- forte* an Kinder nur durch Anesthesiologen mit spezifischer Ausbildung in der pädiatrischen Epiduralanästhesie und in der Behandlung atemdepressorischer Wirkungen von Opioiden verabreicht werden. Eine geeignete Reanimationsausrüstung einschliesslich Geräten zur Atemwegssicherung sowie ein Opiat-Antagonist müssen griffbereit sein.

Pädiatrische Patienten müssen nach der epiduralen Anwendung von *Sufenta/- forte* während mindestens 2 Stunden auf Anzeichen einer Atemdepression überwacht werden. Verfügbare Daten zur epiduralen Anwendung von *Sufenta/- forte* bei pädiatrischen Patienten sind limitiert.

#### Kinder <1 Jahr

Es sind keine Daten zur epiduralen Verabreichung von *Sufenta/- forte* an Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten und nur begrenzte Daten zur epiduralen Verabreichung von *Sufenta/- forte* an Kinder zwischen 3 Monaten und 1 Jahr verfügbar (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Sufenta/- forte* bei Kindern unter 1 Jahr wurde nicht gezeigt (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Aus diesem Grund können für Kinder dieser Altersgruppe keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

#### Kinder ≥1 Jahr

In klinischen Studien erbrachte eine einzelne intraoperativ verabreichte Bolus-Dosis von 0,25-0,75 µg/kg *Sufenta/- forte* eine Schmerzlinderung über einen Zeitraum von 1 bis 12 Stunden. Die Dauer der effektiven Analgesie wird durch das operative Verfahren und die gleichzeitige Anwendung von epiduralen Amid-Lokalanästhetika beeinflusst.

### Intravenöse Anwendung

Zur Vorbeugung von Bradykardie kann eine geringe Dosis eines Anticholinergikums intravenös (i.v.) unmittelbar vor Einleitung der Anästhesie verabreicht werden.

*Verwendung als zusätzliches Analgetikum: Bei Patienten, die sich einem allgemeinchirurgischen Eingriff zu unterziehen haben, bewirken initiale Dosen von 0,5-5 µg/kg Sufenta/- forte eine tiefe Analgesie. Sympathische und hormonelle Reaktionen auf den chirurgischen Eingriff werden gesenkt, was eine ausreichende kardiovaskuläre Stabilität gewährleistet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Eine Dosis von 0,5 µg/kg wirkt in der Regel etwa 50 Min. lang. Zusätzliche Dosen von 10-25 µg sollten individuell auf die Bedürfnisse der einzelnen Patienten und auf die vermutliche Restdauer der Operation abgestimmt werden.*

*Verwendung als alleiniges Allgemein-Anästhetikum:* Dosen über 5 µg/kg induzieren Schlaf und bewirken eine dauerhafte, in ihrer Tiefe dosisabhängige Analgesie ohne Einsatz zusätzlicher Anästhetika. Zudem werden sympathische und hormonelle Reaktionen auf chirurgische Stimuli gedämpft. Nachinjektionen von 25-50 µg genügen in der Regel zur Erhaltung der kardiovaskulären Stabilität während der Narkose.

#### *Spezielle Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten (65 Jahre und älter)*

Bei älteren und geschwächten Patienten sollte die Dosis reduziert werden. Obwohl bei Alterspatienten keine Zunahme der Plasmahalbwertszeit festzustellen war, ist es doch zu einer höheren Inzidenz von kardiovaskulären Veränderungen gekommen.

##### *Pädiatrische Patienten*

##### *Kinder ≤1 Monat (Neugeborene)*

Aufgrund der hohen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter bei Neugeborenen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Eigenschaften/Wirkungen»).

##### *Kinder >1 Monat*

Bei allen Dosen wird eine Prämedikation mit einem Anticholinergikum wie z.B. Atropin empfohlen (sofern ein Anticholinergikum nicht kontraindiziert ist).

##### *Anästhesieeinleitung*

*Sufenta/- forte* kann als langsame Bolusinjektion von 0,2-0,5 µg/kg während 30 Sekunden oder länger in Kombination mit einem Wirkstoff zur Anästhesieeinleitung verabreicht werden. Bei grösseren Operationen (z.B. Eingriffen am Herzen) können Dosen von bis zu 1 µg/kg verabreicht werden.

##### *Anästhesieerhaltung bei beatmeten Patienten*

*Sufenta/- forte* kann als Bestandteil einer ausgeglichenen Allgemeinanästhesie verabreicht werden. Die Dosierung hängt von der Dosis der gleichzeitig verabreichten anästhetischen Wirkstoffe sowie von der Art und der Dauer des chirurgischen Eingriffs ab. Einer Initialdosis von 0,3-2 µg/kg als langsame Bolusinjektion über 30 Sekunden verabreicht, können wenn nötig Repetitionsdosen von 0,1-1 µg/kg bis zu einem Maximum von 5 µg/kg bei Eingriffen am Herzen folgen.

#### **Kontraindikationen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Sufentanil und anderen Opioiden.

Wie andere epidural verabreichbare Opiode sollte *Sufenta/- forte* nicht verabreicht werden bei: schweren Blutungen oder Schock, Sepsis, Infektionen an der Injektionsstelle, Störungen der Haemostase wie Thrombozytopenie und Koagulopathie, Behandlung mit Antikoagulantien, gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln resp. unter medizinischen Umständen, bei denen eine epidurale Applikation kontraindiziert ist.

Intravenöse Applikation während der Wehen oder vor dem Abklemmen der Nabelschnur bei Sectio caesarea ist kontraindiziert, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht. Im Gegensatz dazu beeinflusst die epidurale Applikation von Sufentanil in Dosierungen bis zu 30 µg während der Wehen weder den Zustand der Mutter noch den des Neugeborenen (siehe Rubrik «Schwangerschaft/Stillzeit»).

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

##### *Atemdepression*

Das Auftreten einer Atemdepression ist dosisabhängig und hängt von der Applikationsdauer ab und kann mit spezifischen Opiat-Antagonisten (z.B. Naloxon) behoben werden. Wiederholte Dosen können nötig sein, da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Opiat-Antagonisten.

Wie bei allen potenten Opioiden wird eine tiefe Analgesie mit intravenösem *Sufenta/- forte* von einer ausgeprägten Atemdepression begleitet, die bis in die frühe postoperative Phase nachwirken oder dort erneut auftreten kann (vgl. «Pharmakokinetik – Distribution»). Nach Infusion oder höheren Dosierungen ist unbedingt darauf zu achten, dass eine adäquate und beständige spontane Atmung vorhanden ist, bevor der Patient aus dem Aufwachraum entlassen wird. Eine Hyperventilation während der Anästhesie kann die Reaktion des Patienten auf CO<sub>2</sub> verändern und somit die Atmung postoperativ beeinflussen. Reanimationsinstrumente, insbesondere Beatmungsmöglichkeiten, sowie Opiat-Antagonisten sollten immer bereit sein.

##### *Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung mit Wirkstoffen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, insbesondere mit Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln*

Die gleichzeitige Anwendung von *Sufenta/- forte* und ZNS-dämpfenden Substanzen, insbesondere Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln, bei spontan atmenden Patienten bedeutet ein erhöhtes Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod. Entscheidet man sich zur Verabreichung von *Sufenta/- forte* gleichzeitig mit einer ZNS-dämpfenden Substanz, insbesondere mit einem Benzodiazepin oder einem damit verwandten Arzneimittel, so soll die niedrigste wirksame Dosis beider Medikamente während einer möglichst kurzen Dauer der gleichzeitigen Anwendung gegeben werden. Die Patienten sind sorgfältig zu überwachen hinsichtlich Befunden und Symptomen der Atemdepression und tiefer Sedierung. Diesbezüglich wird nachdrücklich empfohlen, die Patienten und ihre betreuenden Personen zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe «Interaktionen»).

##### *Arzneimittelabhängigkeit und Missbrauchspotenzial*

Nach wiederholter Verabreichung von Opioiden kann es zu Toleranz sowie zu physischer und psychischer Abhängigkeit kommen. Bei Patienten, die in der persönlichen oder Familienanamnese Substanzmissbrauch (einschliesslich von Arzneimitteln oder Alkohol oder Substanzabhängigkeit) oder psychische Erkrankungen (z.B. Major Depression) aufweisen, ist das Risiko erhöht. Darum ist möglicherweise eine höhere Dosis von *Sufenta/- forte* nötig, um dasselbe Ergebnis zu erzielen.

Physische Abhängigkeit kann nach plötzlichem Absetzen oder signifikanter Dosisreduktion des Opioids zu akuten Entzugssymptomen führen.

Sufentanil kann ähnlich wie andere Opioidrezeptor-Agonisten missbräuchlich verwendet werden. Missbrauch und absichtliche Falschanwendung von *Sufenta/- forte* können zu Überdosierung und/oder Tod führen. Personen mit erhöhtem Risiko für Opioidmissbrauch können dennoch mit *Sufenta/- forte* angemessen behandelt werden.

##### *Neonatales Entzugssyndrom*

Bei chronischer Anwendung von Opioiden während der Schwangerschaft besteht das Risiko, dass beim Neugeborenen ein neonatales Entzugssyndrom auftritt (siehe Schwangerschaft).

##### *Muskelrigidität*

Intravenös verabreichtes *Sufenta/- forte* kann eine Rigidität der Skelettmuskulatur, vor allem der Rumpfmuskulatur, bewirken. Dies lässt sich durch folgende Massnahmen möglichst vermeiden: langsame i.v. Injektion (bei niedrigen Dosen ist dies meistens genügend), Prämedikation mit Benzodiazepinen und Verabreichung von Muskelrelaxantien.

Nicht-epileptische (myo-)klonische Bewegungen können auftreten.

##### *Herzkrankungen*

Bradykardie und möglicherweise Herzstillstand können auftreten, wenn dem Patienten zu wenig Anticholinergikum verabreicht wurde oder *Sufenta/- forte* mit einem nicht-vagolytischen Muskelrelaxans kombiniert wird. Die Bradykardie kann mit Atropin behandelt werden.

Opiode können eine Hypotonie, v.a. bei hypovolämischen Patienten, verursachen. Entsprechende Massnahmen zur Erhaltung eines stabilen Blutdruckes müssen vorgenommen werden.

##### *Spezielle Dosierungsbedingungen*

Bei Patienten mit intrazerebralen Durchblutungsstörungen sollte auf rasche Bolusinjektionen verzichtet werden. Gelegentlich wurde bei diesen Patienten

berichtet, dass der vorübergehende Blutdruckabfall eine kurzfristige Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks bewirkt hat.

Patienten, welche schon eine chronische Opioid-Therapie erhalten haben oder Patienten mit Opioid-Abusus benötigen möglicherweise höhere Dosen.

Bei älteren und empfindlichen Patienten wird empfohlen, die Dosierung zu reduzieren.

Bei folgenden Patienten muss die Dosis vorsichtig eintitriert werden: bei unkontrolliertem Hypothyroidismus, Atemwegserkrankungen, verminderter Atemreserve, Alkohol-Abusus, verminderter Leber- und Nierenfunktion. Diese Patienten benötigen auch eine längere Überwachungszeit.

Bei epiduraler Anwendung ist Vorsicht geboten, wenn bereits eine Atemdepression oder Beeinträchtigung der Atemfunktion besteht oder eine Fetopathie vorliegt. Wegen des frühen Auftretens der Atemdepression sollte der Patient nach jeder Dosis während mindestens 1 Stunde genauestens überwacht werden.

#### **Opioidinduzierte Hyperalgesie**

Opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) ist eine paradoxe Reaktion auf ein Opioid, bei der das Schmerzempfinden trotz stabiler oder erhöhter Opioid-Exposition zunimmt. Es handelt sich dabei um ein anderes Phänomen als bei einer Toleranz, bei der höhere Opioid-Dosen erforderlich sind, um eine gleiche analgetische Wirkung zu erzielen oder wiederkehrende Schmerzen zu behandeln.

OIH kann sich durch stärkere Schmerzen, generalisiertere (d.h. weniger fokal auftretende) Schmerzen oder durch Schmerzen infolge gewöhnlicher (d.h. nicht schmerzhafter) Reize (Allodynie) ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression äussern. Bei Verdacht auf OIH sollte die Opioid-Dosis nach Möglichkeit reduziert oder das Opioid ausgetauscht werden.

#### **Pädiatrische Population**

Aufgrund der hohen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter bei Neugeborenen besteht in der Neonatalperiode ein Risiko für eine Über- oder Unterdosierung von intravenös verabreichtem *Sufenta/- forte* (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von epidural verabreichtem *Sufenta/- forte* bei Kindern unter 1 Jahr wurden nicht gezeigt (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

#### **Interaktionen**

##### **Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS)**

Arzneimittel wie Barbiturate, Benzodiazepine oder damit verwandte Medikamente, Neuroleptika, Allgemeinanästhetika und andere nicht selektiv, zentral dämpfende Substanzen (wie Alkohol) können den atemdepressorischen Effekt von Opioiden verstärken. Falls Patienten solche zentral dämpfenden Substanzen erhalten haben, wird die benötigte *Sufenta/- forte*-Dosis niedriger als üblich sein. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel mit *Sufenta/- forte* bei spontan atmenden Patienten kann das Risiko für Atemdepression, tiefe Sedierung, Koma und Tod erhöhen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### **Wirkung von *Sufenta/- forte* auf andere Arzneimittel**

Die Dosierung von anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln sollte nach einer *Sufenta/- forte*-Gabe reduziert werden. Dies ist besonders wichtig nach operativen Eingriffen, da die tiefe Analgesie mit einer ausgeprägten Atemdepression einhergeht, die in der postoperativen Phase persistieren oder erneut auftreten kann. Die Gabe eines zentral dämpfenden Arzneimittels wie beispielsweise eines Benzodiazepins oder damit verwandter Medikamente während dieser Phase kann das Risiko für eine Atemdepression unverhältnismässig steigern (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### **Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer)**

Bei Patienten, welche MAO-Hemmer inkl. Selegilin erhalten, wird üblicherweise empfohlen, 2 Wochen vor einem chirurgischen Eingriff oder einer Anästhesie, die Therapie einzustellen.

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

Sufentanil wird hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4-Enzym metabolisiert. Jedoch konnte keine in-vivo-Hemmung von Erythromycin (auch ein Enzym-Hemmer des Cytochrom P450 3A4) auf den Metabolismus einer i.v. Einzeldosis von Sufentanil beobachtet werden. Obwohl keine klinischen Daten vorliegen, deuten in-vitro-Daten an, dass Erythromycin und andere potente Cytochrom P450 3A4 Enzym-Hemmer (wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) den Metabolismus von Sufentanil hemmen können. Dies könnte das Risiko einer verzögerten oder verlängerten Atemdepression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von solchen Substanzen (CYP3A4-Inhibitoren) wie z.B. Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika und Protease-Hemmer mit *Sufenta/- forte* erfordert eine spezielle Überwachung des Patienten. Im Besonderen könnte es nötig sein, die Dosis von *Sufenta/- forte* zu senken.

##### **Serotonerge Substanzen**

Gleichzeitige Anwendung von Sufentanil und einer serotonergen Substanz wie beispielsweise einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem MAO-Hemmer kann das Risiko eines Serotonin-Syndroms, eines potenziell lebensbedrohlichen Zustandes, erhöhen.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben (siehe «Präklinische Daten»). Es liegen jedoch keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor, weshalb *Sufenta/- forte* während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte, es sei denn, es ist klar notwendig.

Sufentanil passiert die menschliche Plazenta schnell mit einem linearen Anstieg bei steigender mütterlicher Konzentration. Ein Verhältnis von 0,81 wurde für das Verhältnis umbilikal-venöse: maternal-venöse Konzentration bestimmt.

Die chronische Anwendung eines Opioids während der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen eine Arzneimittelabhängigkeit auslösen, die zu einem neonatalen Entzugssyndrom führen kann. Falls bei einer Schwangeren die Anwendung eines Opioids über einen längeren Zeitraum nötig ist, ist die Patientin auf das Risiko eines neonatalen Entzugssyndroms hinzuweisen.

Kontrollierte klinische Studien haben gezeigt, dass während den Wehen verabreichtes *Sufenta/- forte* mit epiduralem Bupivacain in Dosierungen bis zu 30 µg keine gesundheitsschädigenden Einflüsse weder auf die Mutter noch auf das Neugeborene hat. Jedoch soll während den Wehen auf eine intravenöse Verabreichung von *Sufenta/- forte* verzichtet werden (siehe «Kontraindikationen»). Nach epiduraler Anwendung einer Gesamtdosis von maximal 30 µg wurden mittlere Plasmakonzentrationen von 0,016 ng/ml in der Nabelschnurvene festgestellt. Ausrüstung zur assistierten Beatmung muss, im Bedarfsfall, einsatzbereit für die Mutter und das Neugeborene zur Verfügung stehen. Für das Neugeborene muss stets ein Opioid-Antagonist zur Verfügung stehen.

##### **Stillzeit**

*Sufenta/- forte* geht in die Muttermilch über. Wegen möglicher analgetischer Wirkung auf das Neugeborene sollte *Sufenta/- forte* während des Stillens nicht angewendet werden.

##### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Autofahren und Bedienen von Maschinen kann nur erfolgen, wenn nach Verabreichung von *Sufenta/- forte* genügend Zeit verstrichen ist.

##### **Unerwünschte Wirkungen**

Wie alle Opioid-Analgetika verursacht *Sufenta/- forte* eine Miosis und eine dosisabhängige Atemdepression (einschliesslich tödlichem Ausgang). Die Atemdepression kann in der postoperativen Phase erneut einsetzen. *Sufenta/- forte* kann Muskelrigidität (darunter auch Thoraxrigidität) und myoklonische Bewegungen verursachen.

**Daten aus klinischen Studien**

Die Sicherheit von *Sufenta/- forte* wurde in 6 klinischen Studien bei 650 mit Sufentanil behandelten Patienten untersucht. Von diesen 650 Patienten nahmen 78 an 2 Studien von Sufentanil teil: Dabei wurde Sufentanil intravenös als Anästhetikum zur Einleitung und Erhaltung der Narkose bei Patienten angewendet, bei denen eine grössere Operation (Koronararterien-Bypass oder Operation am offenen Herzen) durchgeführt wurde. Die übrigen 572 Patienten nahmen an 4 Studien teil, bei denen Sufentanil epidural als postoperatives Analgetikum oder als ergänzendes Analgetikum zu epiduralem Bupivacain während der Wehen und vaginalen Entbindung angewendet wurde. Diese Patienten erhielten mindestens 1 Dosis Sufentanil, und es wurden Sicherheitsdaten erhoben. Basierend auf den gepoolten Daten dieser klinischen Studien, wurden folgende unerwünschten Arzneimittelwirkungen am häufigsten (>5%) gemeldet: Sedierung (19,5%), Pruritus (15,2%), Übelkeit (9,8%) und Erbrechen (5,7%). In der nachfolgenden Tabelle 1 sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgeführt, die mit Sufentanil in diesen Studien gemeldet wurden.

Die Häufigkeiten sind konventionsgemäss folgenderweise angegeben:

Sehr häufig:  $\geq 1/10$ ; häufig:  $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ ; gelegentlich:  $\geq 1/1'000$  und  $< 1/100$ ; selten:  $\geq 1/10'000$  und  $< 1/1'000$ ; sehr selten:  $< 1/10'000$ , einschliesslich einzelner Meldungen.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die in 6 klinischen Studien mit Sufentanil gemeldet wurden

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Rhinitis.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Überempfindlichkeit.
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Apathie, Nervosität.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Sedierung 19,5%.
<i>Häufig</i>	Neonataler Tremor, Benommenheit, Kopfschmerz.
<i>Gelegentlich</i>	Ataxie, neonatale Dyskinesie, Dystonie, Hyperreflexie, Hypertonie, neonatale Hypokinesie, Somnolenz.
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich</i>	Sehstörungen
<b>Herzkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Tachykardie.
<i>Gelegentlich</i>	Atrioventrikulärer Block, Zyanose, Bradykardie, Arrhythmie*, auffälliges Elektrokardiogramm.
<b>Gefässerkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Hypertonie, Hypotonie, Blässe.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<i>Häufig</i>	neonatale Zyanose.
<i>Gelegentlich</i>	Bronchospasmus, Hypoventilation, Dysphonie, Husten, Schluckauf, Atemwegserkrankung.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<i>Häufig</i>	Übelkeit, Erbrechen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<i>Sehr häufig</i>	Pruritus 15,2%.
<i>Häufig</i>	Hautverfärbung.
<i>Gelegentlich</i>	allergische Dermatitis, Hauttrockenheit, Hyperhidrose, Hautausschlag, neonataler Hautausschlag.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
<i>Häufig</i>	Muskelzucken.
<i>Gelegentlich</i>	Rückenschmerz, neonatale Hypotonie.
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
<i>Häufig</i>	Harnverhaltung, Harninkontinenz.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<i>Häufig</i>	Pyrexie.
<i>Gelegentlich</i>	Hypothermie, erniedrigte Körpertemperatur, erhöhte Körpertemperatur, Schüttelfrost, Schmerz an der Injektionsstelle*, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerz.

\* Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die nur in den Studien mit intravenös verabreichtem Sufentanil als anästhetisches Agens beobachtet wurden.

**Unerwünschte Wirkungen nach Markteinführung**

In Tabelle 2 sind unerwünschte Arzneimittelreaktionen aufgeführt, die nach der Markteinführung von Sufentanilcitrat im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen festgestellt wurden.

Die durch Spontanmeldungen ermittelten Häufigkeiten zeigen nicht die wahre Inzidenz oder Häufigkeit wie Daten aus klinischen oder epidemiologischen

Studien (bedingt durch under-reporting).

**Tabelle 2: Aufgrund Postmarketing-Untersuchungen identifizierte unerwünschte Arzneimittelreaktionen bei Anwendung von Sufenta/Sufenta forte nach Häufigkeitskategorie, geschätzt auf Basis der Häufigkeit der Spontanmeldungen**

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Sehr selten</i>	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Sehr selten</i>	Koma, Krämpfe, unwillkürliche Muskelkontraktionen.
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Sehr selten</i>	Miosis.
<b>Herzkrankungen</b>	
<i>Sehr selten</i>	Herzstillstand (siehe auch Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
<b>Gefässerkrankungen</b>	
<i>Sehr selten</i>	Schock.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<i>Sehr selten</i>	Atemstillstand, Apnoe, Atemdepression, Lungenödem, Laryngospasmus (siehe auch Rubrik «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<i>Sehr selten</i>	Erythem.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
<i>Sehr selten</i>	Muskelspasmen (siehe auch Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Das Vena cava-Syndrom (oder Supine Hypotensive Syndrome of Pregnancy) ist eine häufige Komplikation in der Schwangerschaft. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit epidural verabreichtem Sufentanil unter der Geburt trat bei Patientinnen, die gleichzeitig Bupivacain und Epinephrin erhielten, in mehr als 1% der Fälle zusätzlich ein Vena cava-Syndrom auf. Aufgrund der gleichzeitigen Verabreichung mehrerer Arzneimittel ist eine eindeutige Zuordnung dieses Syndroms als Nebenwirkung von Sufenta/- forte nicht möglich, eine Begünstigung z.B. durch hypotensive Eigenschaften des Arzneimittels aber auch nicht auszuschliessen.

#### **Pädiatrische Population**

Es ist zu erwarten, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad unerwünschter Wirkungen bei pädiatrischen Patienten mit denen bei Erwachsenen übereinstimmen.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

#### **Überdosierung**

##### **Anzeichen und Symptome**

Die Anzeichen einer Sufenta/- forte Überdosierung bestehen in der Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Es können Atemdepressionen unterschiedlichen Schweregrades auftreten, die von Bradypnoe bis Apnoe reichen können.

##### **Behandlung**

Bei Auftreten von Hypoventilation oder Apnoe sollte Sauerstoff verabreicht und die Atmung unterstützt oder kontrolliert werden. Ein spezifischer Opiat-Antagonist (z.B. Naloxon) sollte verwendet werden. Die atemdepressorische Wirkung kann länger andauern als die Wirkung des Antagonisten, und somit können weitere Dosen des Opiat-Antagonisten nötig sein.

Wenn eine Atemdepression gleichzeitig mit einer Thoraxrigidität auftritt, soll i.v. ein Muskelrelaxans verabreicht werden, um die Beatmung zu unterstützen.

Der Patient muss sorgfältig beobachtet werden, Körperwärme und angemessene Flüssigkeitsaufnahme sollten aufrechterhalten werden. Bei schwerer oder anhaltender Hypotonie muss eine Hypovolämie in Betracht gezogen werden; diese muss durch parenterale Flüssigkeitszufuhr korrigiert werden.

#### **Eigenschaften/Wirkungen**

##### **ATC-Code**

N01AH03

##### **Wirkungsmechanismus**

Sufentanil ist ein synthetisches Opioid mit pharmakologischer Wirkungsweise eines  $\mu$ -Agonisten.

##### **Pharmakodynamik**

Sufentanil ist ein hochpotentes opioides Analgetikum (ca. 10x potenter als Fentanyl®) zur epiduralen und intravenösen Anwendung. Es besitzt bei Ratten eine grosse therapeutische Breite: der Quotient LD<sub>50</sub>/niedrigste ED<sub>50</sub> beträgt 25 211 (Fentanyl 277; Morphin 69,5).

##### **Intravenöse Verabreichung**

Die Wirkung von intravenös verabreichtem Sufentanil setzt rasch ein. Bei kurzdauernder Verabreichung erlaubt die rasche Elimination ein schnelles Aufwachen. Die Tiefe der Analgesie ist dosisabhängig und hängt von der Verabreichungsdauer ab. Sie kann dem Schmerzniveau des chirurgischen Eingriffs angepasst werden.

Wie alle Opioid-Analgetika kann Sufentanil, abhängig von der Dosierung und der Geschwindigkeit der Verabreichung, Muskelrigidität verursachen.

Untersuchungen haben gezeigt, dass es während einer Sufenta/- forte Behandlung zu keiner klinisch manifesten Histaminfreisetzung kommt.

Alle Wirkungen von Sufentanil können mittels eines spezifischen Opioid-Antagonisten (z.B. Naloxon) aufgehoben werden.

#### **Epidurale Verabreichung**

Sufenta/- forte wird epidural zur postoperativen Schmerzbehandlung und als Zusatz-Analgetikum angewendet. Es erzeugt innerhalb von 5-10 Min. eine rasch wirksame spinale Analgesie von mittlerer Dauer (in der Regel 4-6 Stunden).

#### **Pädiatrische Population**

Nach epiduraler Verabreichung von 0,75 µg/kg Sufentanil bei 15 Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren betrug die mittlere Zeit bis zum Eintreten der Analgesie 3,0 ± 0,3 Minuten und die mittlere Dauer der Analgesie 198 ± 19 Minuten.

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

Bei Kindern über 3 Monaten erbrachte eine epidurale Bolus-Dosis von 0,1 µg/kg Sufentanil gefolgt von einer epiduralen Infusion von 0,03-0,3 µg/kg/h in Kombination mit einem Amid-Lokalanästhetikum bei Patienten nach einem subumbilikalischen Eingriff eine effektive postoperative Analgesie während bis zu 72 Stunden.

#### **Klinische Wirksamkeit**

Keine Angaben.

#### **Pharmakokinetik**

##### **Absorption**

Bei epiduraler Applikation werden innerhalb von 10 Min. maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Diese liegen ca. 4-6× tiefer als nach intravenöser Applikation. Ein Zusatz von Adrenalin (50-75 µg) reduziert die rasche initiale Resorption um 25-50%.

Bei intravenöser Anwendung von 5 µg /kg KG werden Plasmaspiegel von ca. 28 ng/ml erreicht. Die Verteilung von Sufentanil im Gewebe ist ausgedehnt. Durch seine hohe Lipophilie geht es schnell durch die Zellmembran und penetriert die Blut-Hirn-Schranke.

##### **Distribution**

Studien mit intravenösen Dosen von 250-1500 µg Sufentanil, in denen über einen längeren Zeitraum Messungen der Serumkonzentrationen durchgeführt wurden, zeigten folgende Ergebnisse: Die sequentiellen Halbwertszeiten der Verteilungsphase betragen 2,3-4,5 Minuten und 35-73 Minuten. Das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment 14,2 l, das Verteilungsvolumen im Steady state 344 l.

Für den Abfall der Plasmakonzentration vom therapeutischen bis hin zum Plasmaspiegel in der Aufwachphase sind die sequentiellen 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.

Sufentanil ist stark an Plasmaproteine gebunden (92,5%). Bei Kindern ist die Plasmaproteinbindung im Vergleich zu Erwachsenen gering und steigt mit dem Alter an. Bei Neugeborenen ist Sufentanil zu etwa 80,5% an Proteine gebunden, bei Säuglingen dagegen zu 88,5% und bei Kindern zu 91,9%.

Ein sekundärer Konzentrationsanstieg im Plasma kann durch die Verteilung aus dem Gewebe auftreten.

##### **Metabolismus**

Die Metabolisierung von Sufentanil erfolgt hauptsächlich in der Leber und im Dünndarm. Das Cytochrom P450 3A4 ist das am meisten beteiligte Enzym.

##### **Elimination**

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Sufentanil beträgt 784 (656-938) Minuten. Bedingt durch die Detektionslimite des Tests war die Eliminationshalbwertszeit von Sufentanil nach Verabreichung der Dosis zu 250 µg signifikant kürzer (240 Min.) als nach Verabreichung der Dosis zu 1500 µg. Die Plasma-Clearance beträgt 917 ml/Min. Etwa 80% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, und nur 2% des verabreichten Arzneimittels werden unverändert eliminiert.

##### **Kinetik spezieller Patientengruppen**

###### **Leberfunktionsstörungen**

Bei zirrhotischen Patienten ist das Verteilungsvolumen im Vergleich zu Kontrollpersonen leicht erhöht, und die Gesamt-Clearance ist leicht vermindert. Dadurch ergibt sich eine signifikante Verlängerung der Halbwertszeit um etwa 30%, was einen längeren Zeitraum der postoperativen Überwachung erforderlich macht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

###### **Nierenfunktionsstörungen**

Das Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand, die Gesamt-Clearance und die terminale Eliminationshalbwertszeit bei Dialysepatienten und bei Nierentransplantationspatienten unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Werten bei gesunden Kontrollpersonen. Die ungebundene Fraktion von Sufentanil in dieser Population ist gleich wie bei gesunden Patienten.

###### **Kinder und Jugendliche**

Pharmakokinetische Daten bei Kindern sind begrenzt.

##### **Intravenöse Verabreichung:**

Die Plasmaproteinbindung ist bei Kindern niedriger als bei Erwachsenen und nimmt mit dem Alter zu. Bei Neugeborenen wird Sufentanil zu etwa 80,5%, bei Kleinkindern zu 88,5%, bei Kindern zu 91,9% und bei Erwachsenen zu 92,5% an Plasmaproteine gebunden.

Die Pharmakokinetik von Sufentanil nach Verabreichung eines intravenösen Sufentanil-Bolus von 10-15 µg/kg an pädiatrische Patienten, an denen ein operativer Eingriff am Herzen durchgeführt wurde, kann wie bei Erwachsenen durch eine triexponentielle Kurve beschrieben werden. Die bezüglich des Körpergewichts normalisierte Clearance erwies sich bei Kleinkindern und Kindern höher als bei Jugendlichen, deren Clearance-Raten mit denen von Erwachsenen vergleichbar waren. Neugeborene zeigten eine signifikant reduzierte Clearance mit hoher Variabilität (Bereich 1,2 bis 8,8 ml/min/kg und ein abweichender Einzelwert von 21,4 ml/min/kg). Neugeborene wiesen ein grösseres Verteilungsvolumen im Steady-State und eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit auf. Die pharmakodynamischen Unterschiede aufgrund der Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter können unter Berücksichtigung der ungebundenen Fraktion noch grösser sein.

##### **Epidurale Verabreichung:**

Nach epiduraler Verabreichung von 0,75 µg/kg Sufentanil bei 15 Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren betrug die Plasmaspiegel nach 30, 60, 120 und 240 Minuten nach der Injektion zwischen 0,08 ± 0,01 und 0,10 ± 0,01 ng/ml.

Bei 6 Kindern im Alter zwischen 5 und 12 Jahren, die einen Sufentanil-Bolus von 0,6 µg/kg gefolgt von einer epiduralen Dauerinfusion von 0,08 µg/kg/h Sufentanil und 0,2 mg/kg/h Bupivacain während 48 Stunden erhielten, wurde die maximale Konzentration etwa 20 Minuten nach der Bolusinjektion erreicht und reichte von unterhalb der Nachweisgrenze (<0,02 ng/ml) bis 0,074 ng/ml.

#### **Präklinische Daten**

Präklinische Effekte wurden nur bei Expositionen beobachtet, die weit über der maximalen humanen Dosis lagen und haben somit keine grosse Relevanz für den klinischen Gebrauch.

Sufentanil wurde in einer Reihe von nicht-klinischen Sicherheitsstudien untersucht, einschliesslich Toxizität nach Einmalverabreichung eines i.v. Bolus, i.v. Infusion; intra-arterielle und epidurale Verabreichung; Toxizität nach Mehrfachdosierung bis 1 Monat (Hund und Meerschweinchen) resp. 6 Monate (Ratte), Reproduktionstoxizität bei i.v. Verabreichung, Teratogenität und Embryotoxizität. Die Mutagenität wurde in *in vitro* und *in vivo* Studien untersucht. Die Daten

aus den Toxizitätsstudien zeigten, dass Sufentanil eine breite Sicherheitsmarge aufweist. Wie bei einem Opioid-Analgetikum zu erwarten, war die Todesursache bei der Bestimmung der LD<sub>50</sub> Atemdepression, andere arzneimittelspezifische pathologische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Die epidurale Verabreichung war bioequivalent mit anderen systemischen Verabreichungswegen wie i.v. und s.c. Injektion.

Subchronische Toxizitätsstudien bei Ratten und Hunden zeigten, dass die meisten Effekte, welche unter Sufentanil beobachtet wurden, im Zusammenhang mit der wiederholten täglichen Analgesie und einer schlechten physischen Verfassung standen, was bei einer Überdosierung von Opioid-Analgetika ein bekannter Befund ist. Kein Organ oder Gewebe scheint primär betroffen zu sein. Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen im Dosisbereich bis zu 80-100 µg/kg/Tag zeigten, dass Sufentanil weder teratogen, noch primär antifertil, embryotoxisch oder foetotoxisch ist. Embryonale Effekte wurden als Sekundäreffekt der mütterlichen Toxizität eingestuft. Mutagenitätsstudien ergaben keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

#### **Sonstige Hinweise**

##### **Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf nur mit den unter Hinweise für die Handhabung aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

##### **Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Injektionslösung enthält kein Konservierungsmittel. Die Lösung ist daher unmittelbar nach Anbruch zu verwenden. Allfällige Resten sind zu verwerfen.

##### **Besondere Lagerungshinweise**

Vor Licht geschützt, bei Raumtemperatur (15-25 °C) und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren. Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

##### **Hinweise für die Handhabung**

Beim Öffnen der Ampulle Handschuhe tragen.

Ein unbeabsichtigter Hautkontakt sollte durch Abspülen der betroffenen Hautstelle mit Wasser behandelt werden. Vermeiden Sie die Anwendung von Seife, Alkohol und anderen Reinigungsmitteln, die eine chemische oder physikalische Beschädigung der Haut verursachen könnten.

Nach Bedarf kann *Sufenta/- forte* mit folgenden Infusionslösungen gemischt werden: Kochsalzlösung, Glukoselösung, Ringer-Laktat-Lösung. Die verdünnte Injektionslösung ist nicht konserviert. Chemische und physikalische in-use Stabilität wurde für 24 Stunden gezeigt. Aus mikrobiologischen Gründen ist die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Verdünnung zu verwenden. Die Verdünnungen sind mit Infusionsbeuteln und Infusionsbesteck aus Plastik kompatibel.

#### **Zulassungsnummer**

52413 (Swissmedic).

#### **Zulassungsinhaberin**

Piramal Critical Care Limited, London, Rüschtikon Branch

8803 Rüschtikon

#### **Stand der Information**

Dezember 2020.

4509 / 27.09.2021

<b>Produkt</b> Beschreibung	<b>Firma</b> Kleinste Packung	<b>Preis</b> CHF	<b>Abgabekat.</b> Rückerstattungskat.
<b>SUFENTA forte Inj Lös 50 mcg/ml</b> N01AH03 Sufentanil	Piramal Critical Care Limited, London (Zweigniederlassung Rüschtikon) 5 Ampullen 1 ml		<b>A+</b>
<b>SUFENTA Inj Lös 5 mcg/ml</b> N01AH03 Sufentanil	Piramal Critical Care Limited, London (Zweigniederlassung Rüschtikon) 5 Ampullen 2 ml		<b>A+</b>