

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed
Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed

**2. ZUSAMMENSETZUNG
(arzneilich wirksamer Bestandteil
nach Art und Menge)**

1 ml Injektionslösung enthält
0,005 mg Sufentanil (entsprechend
0,0075 mg Sufentanilcitrat).

Hilfsstoffe: siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (pH: 3,5–5,0)

Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Intravenöse Anwendung:**

Zur Anästhesie bei allen Maßnahmen, bei denen endotracheale Intubation und Beatmung durchgeführt werden:

- als analgetische Komponente während der Einleitung und Aufrechterhaltung bei Kombinationsnarkosen;
- als Anästhetikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen.

Epidurale Anwendung:

Als analgetisches Adjuvans zu epidural verabreichtem Bupivacain:

- während der Wehen und vaginalen Entbindung;
- bei postoperativen Schmerzen.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung****Intravenöse Anwendung:**

Zur i.v. Injektion und i.v. Infusion.

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

Zur Vermeidung von Bradykardien wird die Injektion einer kleinen Dosis eines Anticholinergikums unmittelbar vor Narkoseeinleitung empfohlen. Übelkeit und Erbrechen können durch die Gabe eines Antiemetikums verhindert werden.

• Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen

- *Als analgetische Komponente bei Kombinationsnarkosen (balanced anaesthesia) — bei Einleitung und Aufrechterhaltung:*

Einleitungsdosis — als langsame i.v.-Bolusgabe oder als Infusion über 2–10 Minuten:

0,5–2 µg Sufentanil/kg KG.

Die Wirkungsdauer ist von der Dosis abhängig. 0,5 µg Sufentanil/kg KG wirken ungefähr 50 Minuten.

Erhaltungsdosis — i.v. bei klinischen Zeichen nachlassender Analgesie:

10–50 µg Sufentanil (ca. 0,15–0,7 µg/kg KG).

Entwöhnung vom Respirator (Weaning):
In dieser Phase muss die Dosierung sehr langsam reduziert werden.

- *Als Anästhetikum für Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose:*

Einleitungsdosis — als langsame i.v.-Injektion oder als Kurzinfusion über 2–10 Minuten:

7–20 µg Sufentanil/kg KG.

Erhaltungsdosis — i.v. bei klinischen Zeichen nachlassender Anästhesie:

25–50 µg Sufentanil (ca. 0,36–0,7 µg/kg KG).

Erhaltungsdosen von 25–50 µg Sufentanil sind normalerweise ausreichend zur Erhaltung der kardiovaskulären Stabilität während der Anästhesie.

Hinweis

Die Erhaltungsdosen sollten individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und auf die vermutliche Restdauer der Operation abgestimmt werden.

• Dosierung bei Kindern

- Wirksamkeit und Sicherheit von Sufentanil Injektionslösung i.v. bei Kindern unter 2 Jahren wurden nur in einer begrenzten Anzahl von Fällen dokumentiert.

Für Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose für kardiovaskuläre oder allgemein chirurgische Eingriffe unter 100 % Sauerstoff werden die folgenden Dosierungen empfohlen:

- Für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder bis drei Jahre:

5–15 µg/kg KG

- Für Kinder bis 12 Jahre:

5–20 µg/kg KG

Hinweis

Die Erhaltungsdosen sollten individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten und auf die vermutliche Restdauer der Operation abgestimmt werden. Aufgrund einer stärkeren Clearance können Kinder höhere Dosen oder eine häufigere Verabreichung benötigen.

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

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

Sufentanil Injektionslösung kann einmalig oder wiederholt angewendet werden.

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

Epidurale Anwendung:

Die Sufentanil-Dosis sollte individuell auf Körpergewicht, Allgemeinzustand, Grunderkrankungen und die Begleitmedikation abgestimmt werden.

– Geburtshilfe:

In der Geburtshilfe wird Bupivacain epidural in der Regel in einer Konzentration von 0,125 bis 0,25 % verabreicht.

Die zusätzliche Gabe von 10 µg Sufentanil (entsprechend 2 ml Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/

10 ml Curamed) zu epidural verabreichtem Bupivacain gewährt eine längere Dauer und bessere Qualität der Analgesie.

Ein Injektionsvolumen von ca. 10 ml hat sich als optimal erwiesen. Daher ist zur besseren Durchmischung zuerst Sufentanil und dann Bupivacain im gewünschten Verhältnis aufzuziehen. Gegebenenfalls kann mit Natriumchloridlösung 0,9 % auf das optimale Gesamtvolumen von ca. 10 ml verdünnt werden.

Bei Bedarf können zwei weitere Injektionen der Kombination gegeben werden.

Eine Gesamtdosis von 30 µg Sufentanil (entsprechend 6 ml Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed) sollte nicht überschritten werden. Bei Leber- und Niereninsuffizienz ist eine mögliche verminderte Ausscheidung zu berücksichtigen und gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren.

Die Anwendungsdauer richtet sich nach der Dauer der Entbindung.

– Postoperative Schmerzen:

Unter Berücksichtigung von Risikofaktoren wird folgendes Dosierungsschema bei Erwachsenen und Jugendlichen empfohlen:

1. Intraoperative epidurale Aufsattdosis:

10–15 ml Bupivacain 0,25 % plus 1 µg Sufentanil/ml.

2. In der postoperativen Phase:

Kontinuierliche epidurale Applikation von Bupivacain 0,175 % plus 1 µg Sufentanil/ml.

– Basisinfusionsrate:

5 ml/Stunde (Anfangsdosierung), individuell patientenadaptiert 4–14 ml/Stunde

– bei Bedarf:

Bolus: 2 ml; Sperrzeit: 20 Minuten.

Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem Verlauf der postoperativen Schmerzen.

Zur Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren und Patienten über 70 Jahre: siehe Angaben unter Punkt 5.

Für die Anwendung bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor, gegebenenfalls ist die Basisinfusionsrate zu reduzieren.

• Besondere Dosierungshinweise (intravenöse und epidurale Anwendung)

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

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

Bei Leber- und Niereninsuffizienz ist eine mögliche verminderte Ausscheidung zu be-

rücksichtigen und gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren.

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

Zur Mischbarkeit mit Infusionslösungen: siehe 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Intravenöse und epidurale Anwendung:

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed darf nicht angewendet werden bei Patienten,

- bei denen eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Sufentanil oder ein anderes Opioid besteht,
- mit Krankheitszuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss,
- mit akuten hepatischen Porphyrien,
- mit gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern, oder die MAO-Hemmer innerhalb der letzten 14 Tage erhalten haben (siehe 4.5).

Epidurale Anwendung zusätzlich:

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed darf außerdem nicht angewendet werden bei

- schweren Blutungen oder Schock, Blutvergiftung, Infektion an der Injektionsstelle, Blutbildveränderungen und/oder Behandlung mit Antikoagulanzen sowie bei anderen begleitenden Arzneimitteltherapien oder medizinischen Bedingungen, bei denen eine epidurale Anwendung kontraindiziert ist,
- Kindern unter 6 Jahren bzw. 30 kg Körpergewicht. Für die epidurale Anwendung bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor.
- Patienten über 70 Jahren.

(Zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit siehe Punkt 4.6)

4.4 Warnhinweise; Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravenöse Anwendung:

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed sollte nur von Ärzten mit Anästhesie-Erfahrung angewendet werden. Voraussetzungen für die Anwendung sind Intubation und Beatmung.

Sufentanil kann eine Atemdepression hervorrufen, welche dosisabhängig und durch spezifische Antagonisten reversibel ist (z. B. Naloxon); da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung der Antagonisten, kann deren wiederholte Gabe erforderlich werden. 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 sollten die Patienten adäquat überwacht werden.

Die apparative und medikamentöse Standardausrüstung zur Wiederbelebung (inkl. Antagonisten) sollte sofort verfügbar sein. Hyperventilation des Patienten während der

Anästhesie kann die Ansprechbarkeit seines Atemzentrums auf CO₂ vermindern und auf diese Weise die postoperative Atmung beeinträchtigen.

Bei Schädel-Hirn-Traumen und erhöhtem Hirndruck soll Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden. Die Gabe von schnellen Bolusinjektionen sollte vermieden werden; bei diesen Patienten geht der vorübergehende Abfall des mittleren arteriellen Druckes mit einer kurz dauernden Verminderung des zerebralen Perfusionsdruckes einher.

Die intravenöse Anwendung von Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed unter der Geburt oder während des Kaiserschnittes vor Abnabelung des Kindes wird nicht empfohlen, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht.

Wie schon von anderen Opioiden bekannt, wird auch bei Sufentanil erwartet, dass Neugeborene besonders empfindlich auf eine Atemdepression reagieren. Bezüglich der i.v.-Anwendung bei Kleinkindern liegen nur begrenzte Daten vor. Daher sollte vor der Anwendung von Sufentanil bei Neugeborenen und Kleinkindern sorgfältig das Nutzen/Risiko-Verhältnis abgewogen werden.

Rigor der Muskulatur einschließlich der Thoraxmuskulatur kann ausgelöst werden, doch kann dies durch die folgenden Maßnahmen verhindert werden: langsame i.v. Injektion (für niedrige Dosen ist dies eine normalerweise ausreichende Prophylaxe), die Prämedikation mit einem Benzodiazepin oder anderen zentral dämpfenden Medikamenten sowie der Einsatz von Muskelrelaxanzien.

Es kann zu Bradykardie bis hin zur Asystolie kommen, wenn das vorher verabreichte Anticholinergikum unterdosiert oder Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed mit einem nicht-vagolytischen Relaxans kombiniert wurde. Die Bradykardie spricht auf Atropin an. Diese Bradykardie ist nicht immer stark genug, um eine mit Pancuronium verbundene Tachykardie aufzuheben.

Sufentanil kann, insbesondere bei hypovolämischen Patienten, eine Hypotension und Bradykardie auslösen. Es sollten daher die jeweils angemessenen Maßnahmen zur Aufrechterhaltung eines stabilen Blutdrucks zur Anwendung kommen.

Toleranz: Sufentanil kann aufgrund seiner morphinartigen Eigenschaften zu Abhängigkeit führen. Wird Sufentanil ausschließlich zur intraoperativen Analgesie verwendet, ist das Auftreten einer Abhängigkeit nicht zu erwarten. Nach längerer kontinuierlicher Anwendung in der Intensivtherapie kann sich dagegen eine Abhängigkeit entwickeln. Dosissteigerungen können zum Erreichen einer ausreichenden Analgesie erforderlich werden. Entzugserscheinungen sind möglich nach einer Behandlungsdauer von mehr als einer Woche und wahrscheinlich nach mehr als zwei Wochen. Die folgenden Empfehlungen sind zu beachten:

1. Die Sufentanil-Dosis sollte das erforderliche Maß nicht überschreiten.
2. Die Dosierung ist langsam über mehrere Tage zu reduzieren.

3. Zur Unterdrückung von Entzugserscheinungen kann bei Bedarf Clonidin eingesetzt werden.

Epidurale Anwendung:

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed sollte nur von Ärzten angewendet werden, die mit der epiduralen Applikationstechnik vertraut sind.

Während der Anwendung von Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed sind die Vitalfunktionen sorgfältig zu überwachen; adäquate Ausrüstung und spezifische Antagonisten sollten bereitgehalten werden.

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed kann eine frühe Atemdepression hervorrufen, welche dosisabhängig und durch spezifische Antagonisten reversibel ist (z. B. Naloxon). Nach epiduraler Anwendung in der Geburtshilfe sollte die Patientin nach jeder Gabe mindestens 2 Stunden sorgfältig überwacht werden. Häufigkeit und Schweregrad einer frühen Atemdepression lassen sich durch Zugabe von Adrenalin reduzieren. Da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung der Antagonisten (Naloxon), kann deren wiederholte Gabe erforderlich werden. Die erforderliche Dosis und das Dosierungsintervall sind von der verabreichten Sufentanildosis und dem Zeitpunkt der letzten Gabe abhängig. Die Patienten sollten daher angemessen überwacht werden, die dazu erforderliche apparative und medikamentöse Ausrüstung (Antagonisten) sollte sofort verfügbar sein.

Bei Schädel-Hirn-Traumen und erhöhtem Hirndruck, Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Lungenkrankheiten, Atemdepression, verminderter Atemfunktion oder -reserve, möglicher Atmungsbeeinträchtigung sowie fetalem Distress soll Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei Barbituraten, Etomidat, Tranquilizern, Neuroleptika, Opiaten, Allgemeinanästhetika, anderen zentral dämpfenden Substanzen und Alkohol ist mit einer wechselseitigen Verstärkung der zentralen Dämpfung und Atemdepression zu rechnen. In diesen Fällen von Kombinationsbehandlungen muss die Dosis eines oder beider Komponenten vermindert werden.

Die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen kann zu einem Blutdruckabfall führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sufentanil in hoher Dosierung und von Lachgas kann es zu einem Abfall von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzzeitvolumen kommen.

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 mit MAO-Hemmern vor.

Die gleichzeitige Verabreichung von Sufentanil und Vecuronium oder Suxamethonium kann zu einer Bradykardie führen, insbesondere falls der Puls schon von vornherein langsamer ist (z. B. unter einer Therapie mit

Calcium-Kanalblockern oder β -Blockern). In diesen Fällen muss die Dosierung von einem oder von beiden Arzneistoffen reduziert werden.

Sufentanil wird wesentlich durch Cytochrom P 3A4 metabolisiert. Wenngleich bisher keine klinischen Beobachtungen über Wechselwirkungen vorliegen, zeigen experimentelle Daten jedoch, dass Cytochrom P 3A4-Hemmstoffe, wie z. B. Erythromycin, Ketocozazole, Itraconazol, Ritonavir, den Abbau von Sufentanil so hemmen können, dass eine verlängerte atemdepressive Wirkung möglich ist. Bei gleichzeitig notwendiger Anwendung sollten die Patienten daher besonders sorgfältig beobachtet werden. Eventuell muss die Dosis reduziert werden.

4.6 Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Intravenöse Anwendung:

Sufentanil darf während der Schwangerschaft nicht intravenös angewendet werden. Sufentanil passiert die menschliche Plazenta schnell mit einem linearen Anstieg bei steigender mütterlicher Konzentration. Ein Verhältnis von 0,81 wurde für das Verhältnis umbilikalvenöse : maternalvenöse Konzentration bestimmt.

Intravenöse Verabreichung bei der Geburtshilfe (eingeschlossen Kaiserschnitt) wird nicht empfohlen, da Sufentanil, gleich anderen Opioiden, die Plazenta passieren und zu Atemschwäche führen kann.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung während der Stillzeit vor. Daher ist Sufentanil kontraindiziert bei stillenden Müttern. Unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Daten kann 24 Stunden nach dem Ende einer Narkose wieder mit dem Stillen begonnen werden. Zu entsprechenden Erfahrungen am Tier siehe Punkt 5.3.

Epidurale Anwendung:

Kontrollierte Studien während der Wehen haben gezeigt, dass Sufentanil als Zugabe zu epiduralem Bupivacain in Gesamtdosen bis 30 µg sich nicht schädlich auf die Mutter oder das Neugeborene auswirkt.

Es ist nicht bekannt, ob das Medikament in die Muttermilch übergeht. Bei der Verabreichung von Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed während der Stillzeit ist Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nach Gabe von Sufentanil darf der Patient nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen; über den Zeitfaktor hat der Arzt individuell zu entscheiden. Der Patient sollte sich nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Es können Opiat-typische Erscheinungen auftreten wie Atemdepression, Apnoe, Rigidität der Skelettmuskulatur (Thoraxrigidität), myoklonische Bewegungen, Hypotension, Bradykardie, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel, Euphorie, Miosis, Harnverhaltung, seltener Juckreiz und Schmerzen an der Injektionsstelle (siehe 4.4).

Andere, weniger häufig berichtete Nebenwirkungen sind:

- Laryngospasmus,
- allergische Reaktionen und Asystolie; da jedoch während der Anästhesie gleichzeitig verschiedene Substanzen verabreicht wurden, ist eine kausale Beziehung zu Sufentanil Injektionslösung fraglich;
- gelegentlich wurde postoperativ eine erneut auftretende Atemdepression beobachtet.

4.9 Überdosierung

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. Bei der Anwendung von Sufentanil unter kontrollierten Bedingungen sind entsprechende Sicherheitsvorkehrungen für die Beherrschung solcher Symptome zu gewährleisten.

Behandlung

Bei Hypoventilation bzw. Apnoe ist Sauerstoffgabe bzw. assistierte oder kontrollierte Beatmung angezeigt. Ein spezifischer Antagonist wie Naloxon kann zur Anwendung kommen, um die Atemdepression zu kontrollieren. Dies ersetzt nicht die Notwendigkeit zu sofortigen symptomatischen Gegenmaßnahmen. Da die Atemdepression länger anhalten kann als die Wirkung des Antagonisten, können dessen wiederholte Gaben erforderlich werden. Im Falle einer Kombination mit muskulärem Rigor erleichtert die Gabe eines Muskelrelaxans die assistierte oder kontrollierte Beatmung.

Der Patient sollte sorgfältig beobachtet werden; auf die Aufrechterhaltung von Körpertemperatur und ausgewogener Flüssigkeitsbilanz ist zu achten. Als Ursache einer schweren oder anhaltenden Hypotension kommt eine Hypovolämie in Frage. Sie kann mit adäquater Volumensubstitution therapiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmazeutisch-therapeutische Gruppe:

Anästhetika/Opioidanalgetika

ATC-Code: N01AH03.

Sufentanil, ein hoch potentes Opiatanalgetikum, ist ein spezifischer μ -Agonist mit einer im Vergleich zu Fentanyl 7- bis 10-mal höheren Affinität zu den μ -Rezeptoren. Sufentanil zeichnet sich durch mehrfach stärkere analgetische Wirkung als Fentanyl bei guter hämodynamischer Stabilität unter gleichzeitig ausreichender Sauerstoffversorgung des Myokards aus. Nach i.v. Gabe wird das Wirkmaximum innerhalb weniger Minuten erreicht. Wesentliche Resultate der pharmakologischen Studien waren kardiovaskuläre Stabilität, Fentanyl-analoga EEG-Reizantworten und fehlende Immunsuppression,

Hämolyse oder Histaminfreisetzung. Eine mögliche Bradykardie wird wie bei anderen Opiaten durch einen Angriff am zentralen Vagusnerv erklärt.

Herzfrequenzsteigerungen durch Pancuronium werden durch Sufentanil nicht oder nur geringfügig unterdrückt.

Sufentanil besitzt eine hohe Sicherheitsbreite (LD_{50}/ED_{50} für den niedrigsten Analgesiegrad) bei Ratten; mit 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 Analgesietiefe ist dosisabhängig und kann dem operationsbedingten Schmerzniveau angepasst werden.

Alle durch Sufentanil ausgelösten Wirkungen können durch Gabe eines Antagonisten wie Naloxon sofort und vollständig aufgehoben werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Studien mit intravenösen Dosen von 250–1500 µg 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 (range) terminale Eliminationshalbwertszeit 784 (656–938) Minuten, das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment 14,2 l, das Verteilungsvolumen im Steadystate 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 Dosen von 500–1500 µg (10–16 Stunden). Für den Abfall der Plasmakonzentrationen vom therapeutischen in den subtherapeutischen Bereich sind Halbwertszeiten der Verteilungsphase bestimmend, nicht die Eliminationshalbwertszeit. Im untersuchten Dosisbereich zeigt die Pharmakokinetik von Sufentanil einen linearen Verlauf.

Spitzenplasmakonzentrationen von epidural appliziertem Sufentanil werden im Allgemeinen innerhalb von 10 Minuten erreicht und sind 4- bis 6-mal niedriger als nach i.v. Anwendung. Durch Zugabe von Adrenalin (50–75 µg) wird die anfangs rasche Absorption um 25–50 % reduziert.

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.

Bei Kindern, älteren Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine größere interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter gegeben, weshalb hier in besonderem Maße auf eine individuelle Dosierung zu achten ist.

5.3 Präklinische Daten zur Verträglichkeit

● Akute Toxizität

Die mittlere LD_{50} lag bei den untersuchten Spezies Maus, Ratte, Meerschweinchen, Hund oberhalb 10 mg/kg KG.

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed

Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed

Wie bei narkotischen Analgetika zu erwarten, sterben die Tiere durch Ersticken als Folge der Atemdepression (siehe auch 4.9).

- **Subakute und chronische Toxizität**

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

- **Reproduktionstoxizität**

Sufentanil durchdringt die Plazenta und erreicht in Rattenfeten 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 2,5fachen der Dosis beim Menschen für 10–30 Tage). Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet.

- **Mutagenität**

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

- **Tumorerzeugendes Potential**

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

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

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nach Anbruch Inhalt sofort verwenden. Einzeldosisbehältnis, Restmengen verwerfen.

6.4 Besondere Lagerhinweise

Vor Licht schützen: im Außenkarton aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed:
Ampulle (Klarglas) zu je 2 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung **[N1]**
Bündelpackung mit 25 (5 × 5) Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed:

Ampulle (Klarglas) zu je 10 ml Injektionslösung
Originalpackung mit 5 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung **[N1]**
Bündelpackung mit 25 (5 × 5) Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung

6.6 Hinweise für die Handhabung

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed bzw. Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed kann zur Herstellung einer Infusionslösung mit Ringer-Lösung, 0,9%iger NaCl- oder 5%iger Glucoselösung gemischt werden. Die Lösungen sind innerhalb von 72 Stunden nach Fertigstellung zu verbrauchen.

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

7. NAME/FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

DeltaSelect GmbH
Otto-Hahn-Str. 31 – 33
63303 Dreieich

Vertrieb:
Zweigniederlassung
Benzstraße 5
72793 Pfullingen
Telefon: (0 71 21) 99 21-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed:
50716.00.00

Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed:
45474.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Sufentanil 10 µg/2 ml Curamed:
23. Mai 2002

Sufentanil 50 µg/10 ml Curamed
15. Mai 2000

10. STAND DER INFORMATION

September 2003

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig
Betäubungsmittel

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf