

Datum: 24.07.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120716-24809-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Sufentanil - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: PT/H/PSUR/0010/001), kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Sufentanil – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Morphinomimetika generell.
- Krankheitszustände, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss.
- Bei gleichzeitiger Therapie mit MAO-Hemmern, oder die MAO-Hemmer innerhalb der letzten 14 Tage erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5).
- intravenöse Anwendung während der Geburt oder vor dem Abklemmen der Nabelschnur während des Kaiserschnitts ist kontraindiziert, da die Möglichkeit einer Atemdepression beim Neugeborenen besteht. Dies steht im Gegensatz zur epiduralen Anwendung während der Geburt, bei der Sufentanil in Dosen von bis zu 30 Mikrogramm keinen Einfluss auf den Zustand der Mutter oder des Neugeborenen hat (siehe Abschnitt 4. 6).

Wie bei anderen Opioiden die epidural verabreicht werden, darf Sufentanil nicht verabreicht werden bei Patienten mit:

- schweren Blutungen oder Schock
- Sepsis
- Infektionen der Injektionsstelle
- Veränderungen im Blutbild wie Thrombozytopenie und Koagulopathie



- Behandlung mit Antikoagulantien oder einer anderen begleitenden Behandlung oder Krankheit, die eine epidurale Anwendung zur Kontraindikation macht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sufentanil intravenös darf nur von Ärzten, die die endotracheale Intubation beherrschen, in Krankenhäusern oder anderen Einrichtungen mit der Möglichkeit zur Intubation und Beatmung verwendet werden.

Wie bei allen potenten Opioiden:

Eine Atemdepression ist dosisabhängig und kann durch einen spezifischen Opioidantagonisten (Naloxon) völlig behoben werden, wobei zusätzliche Dosen von letzterem notwendig werden können, da die Atemdepression länger als die Wirkung des Opioidantagonisten dauern kann. Eine profunde Analgesie wird von ausgeprägter Atemdepression begleitet, die in der postoperativen Phase anhalten oder nach i.v.-Gabe wiederkehren kann. Daher sollen die Patienten unter geeigneter Überwachung bleiben. Eine Reanimationsausstattung sowie Opioidantagonisten sollen jederzeit zur Verfügung stehen. Hyperventilation während der Anästhesie kann das Ansprechen des Patienten auf CO₂ verändern und somit postoperativ die Atmung ungünstig beeinflussen.

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

Nicht-epileptische Myoklonien können auftreten.

Sufentanil kann, wie alle Opiode, einen hemmenden Einfluss auf die Darmmotorik ausüben. Dies ist bei der Schmerzbehandlung in der Intensivmedizin von Patienten mit entzündlichen oder obstruktiven Darmerkrankungen zu beachten.

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

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

Die Verabreichung rascher Bolus-Injektionen von Opioiden soll bei Patienten mit beeinträchtigter Gehirndurchblutung vermieden werden; bei solchen Patienten wurde gelegentlich der transiente Abfall im mittleren arteriellen Druck von einer kurzdauernden Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes begleitet.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Schädel-Hirntrauma und erhöhtem Hirndruck.

Bei Patienten unter chronischer Opioid-Therapie oder mit anamnestisch bekanntem Opioid-Missbrauch könnte eine höhere Dosis erforderlich sein.

Es empfiehlt sich, bei älteren oder geschwächten Patienten die Dosis zu reduzieren.



Opioide sind bei Patienten mit unkontrollierter Hypothyreose, pulmonalen Erkrankungen, verminderter respiratorischer Reserve, Alkoholismus oder eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig zu titrieren. Für diese Patienten ist auch eine längere postoperative Beobachtung angezeigt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll die Dosis sorgfältig titriert werden und auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen geachtet werden.

Bei Atemdepression oder beeinträchtigter respiratorischer Funktion und Gefährdung des Fötus ist bei der epiduralen Verabreichung Vorsicht angebracht. Der Patient ist für mindestens eine Stunde nach jeder Dosis engmaschig zu überwachen, da es bald zu einer Atemdepression kommen kann.

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

Die Anwendung des Arzneimittels <Produkt> kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einige Substanzen, wie Barbiturate, Benzodiazepine, Phenothiazinderivate, Neuroleptika, halogenierte Gase und andere Substanzen mit dämpfender Wirkung auf das ZNS (z.B. Alkohol) können die atemdepressorische Wirkung von Narkotika potenzieren.

Daher soll bei Verabreichung dieser Substanzen die Sufentanil-Dosis herabgesetzt bzw. nach Sufentanil-Gabe die Dosis anderer zentralwirksamer Mittel reduziert werden.

Sufentanil wird hauptsächlich über das Enzym Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. Es wurde jedoch keine *in-vivo*-Inhibition durch Erythromycin (einem bekannten Cytochrom P450 3A4-Inhibitor) beobachtet. Obwohl keine klinischen Daten vorhanden sind, lassen *in-vitro*-Daten darauf schließen, dass andere potente Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) den Metabolismus von Sufentanil hemmen können. Dadurch könnte sich das Risiko einer verlängerten oder verzögerten Atemdepression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen erfordert eine besonders sorgfältige Behandlung und Überwachung des Patienten; insbesondere kann eine Herabsetzung der Sufentanil-Dosis erforderlich sein.

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

Gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen kann zu Blutdruckabfall führen.

Bei Patienten, die vorher Beta-Blocker oder Ca-Antagonisten erhalten haben, erhöht sich die Gefahr einer Bradykardie oder Hypotonie.

Üblicherweise wird empfohlen, eine Behandlung mit MAO-Hemmern zwei Wochen vor einem operativen Eingriff oder einer Anästhesie zu unterbrechen.

Midazolam kann die Wirksamkeit von Sufentanil reduzieren.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Magnesiumsulfat Infusion kann den Sufentanilbedarf verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Sufentanil i.v. während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht nachgewiesen, aber in Tierstudien zeigte sich keinerlei teratogenen Wirkungen, jedoch eine gewisse reproduktive Toxizität. Das potentielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Daher sollen während der Schwangerschaft die Vorteile einer Behandlung gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Geburt

Kontrollierte klinische Studien während Entbindungen zeigten, dass Sufentanil als Zusatz zu epidural verabreichtem Bupivacain bis zu einer Gesamtdosis von 30 Mikrogramm keine schädlichen Auswirkungen auf die Mutter oder das Neugeborene hat. Die intravenöse Anwendung während der Geburt ist jedoch kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sufentanil passiert die Plazenta. Nach epiduraler Gabe einer Gesamtdosis von maximal 30 Mikrogramm wurden in der Umbilikalvene durchschnittliche Plasmakonzentrationen von 0,016 Nanogramm/ml gemessen.

Ein Antidot für die Behandlung des Kindes soll stets verfügbar sein.

Stillzeit

Sufentanil geht in die Muttermilch über. Daher soll bei Sufentanil-Anwendung nicht gestillt werden.

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

Sufentanil hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollen nach Verabreichung von Sufentanil die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen erst dann wieder aufnehmen, wenn ausreichend Zeit verstrichen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sufentanil wurde an 650 Patienten in 6 klinischen Studien untersucht.

An 2 klinischen Studien davon, bei denen Sufentanil als Anästhetikum während der Induktion und Aufrechterhaltung der Anästhesie bei großen chirurgischen Eingriffen (Bypass- oder Herzoperationen) i.v. angewendet wurde, nahmen 78 Patienten teil.

Die übrigen 572 Patienten nahmen an 4 Studien teil, bei denen epidurales Sufentanil als postoperatives Analgetikum oder als analgetischer Zusatz zu epiduralem Bupivacain bei Wehen und vaginaler Entbindung verabreicht wurde. Die Sicherheitsdaten stammen von Patienten, die mindestens 1 Dosis <Produkt>erhielten. Basierend auf zusammengefasste Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 5\%$ Inzidenz): Sedierung (19,5%), Pruritus (15,2%), Übelkeit (9,8%) und Erbrechen (5,7%).



Nebenwirkungen (einschließlich der oben angeführten) entweder in klinischen Studien oder während der Postmarketing Erfahrung mit Sufentanil berichtet, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Die Häufigkeiten in der Tabelle sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 und <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 und <1/100
Selten	≥1/10.000 und <1/1.000
Sehr selten	<1/10.000,
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich:</i> Überempfindlichkeit <i>Sehr selten:</i> anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Apathie, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig:</i> Sedierung <i>Häufig:</i> neonataler Tremor, Schwindel, Kopfschmerzen <i>Gelegentlich:</i> Ataxie, neonatale Dyskinesie, Dystonie, Hyperreflexie, Hypertonus, neonatale Hypokinesie, Somnolenz <i>Sehr selten:</i> Koma, Krampfanfälle, unwillkürliche Muskelkontraktionen
Augenerkrankungen	<i>Gelegentlich:</i> Sehstörungen <i>Sehr selten:</i> Miosis
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> Tachykardie <i>Gelegentlich:</i> Atrioventrikulärer Block, Zyanose, Bradykardie, Arrhythmie, abnormales EKG <i>Sehr selten:</i> Herzstillstand (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i> Hypertonie, Hypotonie, Blässe <i>Sehr selten:</i> Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> neonatale Zyanose <i>Gelegentlich:</i> Bronchospasmus, Hypoventilation, Dysphonie, Husten, Singultus, Atemwegserkrankungen <i>Sehr selten:</i> Atemstillstand, Apnoe, Atemdepression, Lungenödem, Laryngospasmus (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)





Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Erbrechen, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig:</i> Pruritus <i>Häufig:</i> Hautverfärbung <i>Gelegentlich:</i> allergische Dermatitis, Hyperhidrose, Ausschlag, neonataler Ausschlag, trockene Haut <i>Sehr selten:</i> Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Muskelzucken <i>Gelegentlich:</i> Rückenschmerzen, neonataler Hypotonus, Muskelrigidität <i>Sehr selten:</i> Muskelkrämpfe (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Häufig:</i> Harnretention, Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig:</i> Fieber <i>Gelegentlich:</i> Hypothermie, verminderte Körpertemperatur, erhöhte Körpertemperatur, Schüttelfrost, Reaktion am Verabreichungsort, Schmerz am Verabreichungsort, Schmerz

4.9 Überdosierung

Symptome:

Eine Sufentanil-Überdosierung manifestiert sich in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen. Abhängig von der individuellen Empfindlichkeit wird das klinische Erscheinungsbild vor allem durch das Auftreten einer Atemdepression, die von Bradypnoe bis Apnoe variieren kann, charakterisiert.

Behandlung:

Im Falle einer Hypoventilation oder einer Apnoe soll Sauerstoff verabreicht und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchgeführt werden. Ein spezifischer Antagonist (Naloxon) soll immer zur Verfügung stehen, um gegebenenfalls die Atemdepression zu beheben. Das schließt die Anwendung von rascher greifenden Gegenmaßnahmen nicht aus. Die Atemdepression kann länger als die Wirkung des Opioidantagonisten anhalten, sodass zusätzliche Dosen letzteren notwendig sein können.

Sollte die Atemdepression zusammen mit einer Muskelrigidität auftreten, könnte ein intravenös zu verabreichendes Muskelrelaxanz erforderlich werden, um die assistierte oder kontrollierte Beatmung zu erleichtern.

Der Patient ist sorgfältig zu überwachen. Körpertemperatur, Flüssigkeitszufuhr sind zu regulieren. Falls eine starke und/oder anhaltende Hypotonie auftritt, soll die Möglichkeit einer Hypovolämie in Erwägung gezogen und durch entsprechende parenterale Flüssigkeitszufuhr behandelt werden.





Oben angeführte Textabschnitte stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

