

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sufenta oplossing voor injectie 0,005 mg/ml.

Sufenta forte oplossing voor injectie 0,05 mg/ml.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sufenta bevat per ml oplossing voor injectie een hoeveelheid sufentanilcitraat die overeenkomt met 5 microgram sufentanil.

Sufenta forte bevat per ml oplossing voor injectie een hoeveelheid sufentanilcitraat die overeenkomt met 50 microgram sufentanil.

De Sufenta (forte) oplossing voor injectie is isotoon.

Voor Sufenta/Sufenta forte 1, 2 en 5 ml ampullen: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor Sufenta/Sufenta forte 10 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium per 10 ml ampul, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor Sufenta/Sufenta forte ampul van 20 ml: Dit geneesmiddel bevat 70,8 mg natrium per ampul van 20 ml, overeenkomend met 3,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

#### pH

Sufenta en Sufenta Forte: 4,5 - 7,0.

#### Osmolariteit

Sufenta: 270-328 mOsmol/kg.

Sufenta Forte: 308 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Gebruik bij volwassenen

- intraveneuze pijnbestrijding bij operatieve ingrepen onder algehele anesthesie;
- postoperatieve epidurale pijnbestrijding (inclusief sectio caesarea);
- epidurale analgesie in combinatie met bupivacaïne tijdens weeën en bevalling.

Gebruik bij kinderen

- intraveneuze toepassing van Sufenta is geïndiceerd voor pijnbestrijding tijdens inductie en/of onderhoud van een gebalanceerde algehele anesthesie bij kinderen ouder dan 1 maand;
- epiduraal gebruik van Sufenta is geïndiceerd voor kinderen van 1 jaar en ouder voor postoperatieve behandeling van pijn na algehele chirurgie, thoraxchirurgie of orthopedische chirurgie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

*Bij volwassenen*

## **Intraveneus**

De dosering van Sufenta is afhankelijk van het type van operatie, de duur ervan en de gewenste diepte van de analgesie. Bij toepassing van de conventionele anesthesietechnieken wordt bij de inductie doorgaans 0,5 à 1 microgram per kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend. Na 30 tot 60 minuten kunnen, voor het onderhoud van de analgesie, bijkomende doses van 0,1 à 0,2 microgram per kg lichaamsgewicht toegediend worden. Bij toepassing van de zogenaamde analgetische anesthesie is het gebruikelijk aan een volwassene tijdens de inductie doses van 5 microgram per kg lichaamsgewicht toe te dienen.

Indien nodig kan Sufenta voor intraveneuze toediening gemengd worden met natriumchloride of glucose.

Ter voorkoming van bradycardie kan een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum vlak voor de anesthesische inductie worden toegediend.

## **Epiduraal**

Voordat Sufenta geïnjecteerd wordt, dient men zich ervan te verzekeren dat de naald of de katheter correct in de epidurale ruimte geplaatst is.

Bij toediening van een bolusinjectie blijkt een volume van 10 ml optimaal te zijn. Kleinere hoeveelheden reduceren de duur van de analgesie en grotere hoeveelheden geven geen additioneel effect.

Gelijktijdige toediening van 50-75 microgram adrenaline verlengt de analgesieduur.

### **- Postoperatieve behandeling van pijn**

Een initiële dosering van 30-50 microgram in 10 ml fysiologisch zout geeft in het algemeen een adequate pijnverlichting van 4-6 uur. Bij vermindering van de analgesie kunnen bijkomende doses van 25 microgram toegediend worden zolang een optimale monitoring mogelijk blijft.

### **- Adjuvans bij analgesie tijdens weeën en bevalling**

De toevoeging van 10 microgram sufentanil aan epiduraal bupivacaïne (0,125%-0,25%) geeft een langere duur en een betere kwaliteit van de analgesie. Indien nodig, mogen twee achtereenvolgende injecties van de combinatie gegeven worden. Het is aan te raden niet meer dan een totale dosis van 30 microgram sufentanil te geven.

### **- Toediening per continue epidurale infusie**

Afhankelijk van de behoefte aan analgesie zijn er twee mogelijke doseringsschema's.

1. Een initiële bolus van 25 microgram, gevolgd door een infusie van 10-20 microgram per uur.
2. Een initiële bolus van 50 microgram, na 1 uur gevolgd door een infusie van 10-20 microgram per uur.

De dosis kan worden verlaagd indien Sufenta in combinatie met bupivacaïne wordt gebruikt.

## **Bijzondere populaties**

### *Ouderen*

Zoals met andere opioïden dient de dosis bij ouderen en verzwakte patiënten verminderd te worden.

### *Pediatrische patiënten*

#### **Intraveneus**

Vanwege de sterke variabiliteit van farmacokinetische parameters kunnen bij neonaten geen betrouwbare doseringsaanbevelingen worden gegeven. Zie ook de rubrieken 4.4 en 5.2.

#### Kinderen ouder dan 1 maand

Voor alle doses wordt premedicatie met een anticholinergicum zoals atropine aanbevolen, tenzij contra-indicaties hiervoor aanwezig zijn.

### *Inductie van de anesthesie*

Sufenta kan worden toegediend via een langzame bolusinjectie van 0,2-0,5 mcg/kg in de loop van 30 seconden of langer, in combinatie met een anesthesie-inductiemiddel. Voor grote ingrepen (zoals hartchirurgie) kunnen doseringen tot 1 mcg/kg worden toegediend.

### *Onderhoud van de anesthesie bij patiënten die worden beademd*

Sufenta kan worden toegediend als onderdeel van gebalanceerde anesthesie. De dosering is afhankelijk van de dosis van gelijktijdig gebruikte anesthetica en van de aard en de duur van de operatie. Een oplaaddosis van 0,3-2 mcg/kg, toegediend via een langzame bolusinjectie in de loop van minstens 30 seconden kan, indien gewenst, worden gevolgd door aanvullende bolusinjecties van 0.1-1 mcg/kg, tot een totaal maximum van 5 mcg/kg bij hartchirurgie.

### **Epiduraal**

Sufenta mag alleen epiduraal aan kinderen worden toegediend door anesthesiologen die specifiek zijn opgeleid in pediatrie en epidurale anesthesie en in behandeling van ademhalingsonderdrukkende effecten van opioïden. De juiste resuscitatieapparatuur, waaronder beademingsapparatuur en een opiaatantagonist moeten gemakkelijk ter beschikking zijn. Pediatrie patiënten moeten minstens 2 uur na epidurale toediening van Sufenta worden gemonitord op tekenen van ademhalingsdepressie.

Het epiduraal gebruik van Sufenta bij pediatrie patiënten is slechts in een beperkt aantal gevallen gedocumenteerd.

#### **Kinderen ouder dan 1 jaar**

Eén enkele bolusdosis van 0,25-0,75 mcg/kg Sufenta, intra-operatief gegeven, geeft pijnverlichting gedurende een periode tussen 1 en 12 uur. De duur van effectieve analgesie wordt beïnvloed door de operatie en gelijktijdig gebruik van een epiduraal amide lokaal anestheticum.

#### **Kinderen jonger dan 1 jaar**

De veiligheid en effectiviteit van Sufenta bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook de rubrieken 4.4 en 5.1).

De momenteel beschikbare gegevens over kinderen ouder dan 3 maanden staan beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere opioïden.
- Intraveneus gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de bevalling of bij sectio caesarea voordat de navel is afgeklemd; dit in verband met mogelijke ademhalingsdepressie bij de pasgeborene. Dit is in tegenstelling tot epiduraal gebruik, waarbij sufentanil in een dosis tot 30 microgram geen effect had op de conditie van de moeder of de pasgeborene (zie rubriek 4.6).
- Net als bij andere epiduraal toe te dienen farmaca dient Sufenta niet epiduraal gegeven te worden bij ernstige hemorragie of shock, sepsis, infectie bij de injectieplaats, verstoringen in de bloedmorfologie en bij stollingsstoornissen zoals trombocytopenie en coagulopathie, en/of het gebruik van anticoagulantia.
- Sufenta dient niet epiduraal toegediend te worden in combinatie met geneesmiddelen of bij medische omstandigheden die zelf een contra-indicatie zijn voor epidurale toediening.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers, of binnen 2 weken na het staken van het gebruik van MAO-remmers.
- Hypovolemie, hypotensie.
- Verhoogde intercraniale druk, hersentrauma.
- Myasthenia gravis.
- Slechte longfunctie in verband met de ademdepressieve werking van sufentanil.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Ademhalingsdepressie**

Sufentanil kan een ademhalingsdepressie veroorzaken, waarvan de mate/ernst dosisgerelateerd is. Een significante ademhalingsdepressie zal optreden bij toediening van subanesthetische doses ( $\geq 8$  mcg) sufentanil ( $\geq 1$  ml). Tijdige toediening van een specifieke opiaatantagonist (naloxon) (0,1-0,2 mg i.v. of i.m.) kan dit teniet doen. Een herhaling van de dosis van naloxon kan nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werkingsduur van naloxon.

Het intraveneus gebruik van Sufenta bij de zogenaamde analgetische anesthesie dient alleen te gebeuren in ziekenhuizen met faciliteiten voor langdurige postoperatieve observatie in een intensive-care-afdeling. Hyperventilatie tijdens de anesthesie kan de reactie van de patiënt op CO<sub>2</sub> veranderen, en daarmee de ademhaling postoperatief beïnvloeden.

Postoperatief dient de ademhaling gecontroleerd te worden, omdat bij morfinomimetica ademhalingsdepressies na het ontwaken kunnen voorkomen. Morfinomimetica dienen niet toegediend te worden aan mensen die verslaafd zijn aan verdovende middelen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van depressiva van het centrale zenuwstelsel (CZS), met name benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen

Het gelijktijdig gebruik van Sufenta en CZS-depressiva, zoals benzodiazepines of verwante middelen, kan het risico op diepe sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden verhogen, met name bij patiënten die spontaan ademen. Als besloten wordt om Sufenta gelijktijdig met een CZS-depressivum toe te dienen, zoals benzodiazepine of een verwant middel, moet de laagste effectieve dosis van beide geneesmiddelen worden toegediend, waarbij de periode van gelijktijdig gebruik zo kort mogelijk is. Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en diepe sedatie. In dit verband wordt het sterk aangeraden om de patiënten en hun verzorgers erop te wijzen dat ze alert moeten zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

De kans op ademhalingsdepressie kan worden verlaagd door langzame intraveneuze injectie. De reactie kan behandeld worden door kunstmatige beademing, premedicatie met benzodiazepines en, indien nodig, door toediening van een spierrelaxans.

Niet-epileptische (myo)clonische reacties kunnen optreden.

#### Hartziekte

Bradycardie en hartstilstand kunnen optreden als de patiënt een te lage hoeveelheid anticholinergicum heeft gekregen of als Sufenta wordt gecombineerd met niet-vagolytische spierrelaxantia. Bradycardie kan worden behandeld met atropine.

Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, met name bij hypovolemische patiënten. Gepaste maatregelen moeten worden genomen om een stabiele arteriële druk te behouden (zie rubriek 4.3).

#### Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, lichamelijke verslaving en psychologische verslaving kunnen ontstaan bij herhaalde toediening van opioïden. Patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van middelenmisbruik (met inbegrip van drugs- of alcoholmisbruik of -verslaving) of een psychische aandoening (bijv. een ernstige depressie) lopen een hoger risico. Daarom is het mogelijk dat een hogere dosis Sufenta nodig kan zijn om tot hetzelfde resultaat te komen.

Lichamelijke verslaving kan leiden tot acute ontwenningssverschijnselen na plotse stopzetting of een significante dosisverlaging van opioïden.

Van sufentanil kan op dezelfde manier misbruik worden gemaakt als van andere opioïdagonisten. Misbruik of opzettelijk misbruik van Sufenta kan leiden tot een overdosis en/of overlijden.

Bij herhaalde toediening van opioïden kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychologische afhankelijkheid en stoornis in het gebruik van opioïden (opioïd use disorder, OUD) ontwikkelen.

Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Sufenta kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (ouders of broers en zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornis in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen)

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve

middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Personen met een hoger risico op misbruik van opioïden kunnen nog steeds op een passende manier met Sufenta behandeld worden.

#### Neonataal ontwenningssyndroom

Als vrouwen tijdens de zwangerschap chronisch opioïden nemen, bestaat er een risico dat hun pasgeboren baby's het neonatale ontwenningssyndroom krijgen (zie Zwangerschap).

#### Bijzondere voorzorgsmaatregelen voor de dosering

Het gebruik van snelle bolusinjecties moet worden vermeden. Bij patiënten met een gestoorde intracerebrale compliantie gaat de tijdelijke verlaging van de gemiddelde arteriële druk soms samen met een kortdurende vermindering van de perfusiedruk.

Het is mogelijk dat patiënten die chronisch met opioïden worden behandeld of verslaafd zijn aan opioïden, hogere doses nodig hebben.

Sufentanil wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en daarna via de urine uitgescheiden. Bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen kan de werkingsduur verlengd zijn; bij deze patiënten dient men Sufenta **intraveneus** voorzichtig te doseren. Met verlenging van de eliminatietijd dient eveneens rekening gehouden te worden bij patiënten die hartchirurgie ondergaan, bij pasgeborenen en ook bij bejaarden. In verband hiermee is voorzichtige dosering bij deze groepen patiënten geboden.

Het wordt aanbevolen de dosis te verminderen bij ouderen en verzwakte patiënten.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met ongecontroleerde hypothyreoïdie, longziekte, verminderde respiratoire reserve, obesitas en bij alcoholisten. Zulke patiënten dienen postoperatief langere tijd geobserveerd te worden.

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen dient zorgvuldig te worden gedoseerd wegens het mogelijk gestoorde metabolisme. Patiënten met nierinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op symptomen van sufentaniltoxiciteit. Als gevolg van de dialyse kan het verdelingsvolume van sufentanil wijzigen wat de serumconcentraties kan beïnvloeden.

Met **epidurale toediening** dient men voorzichtig te zijn bij een gestoorde ademhalingsfunctie en ademhalingsdepressie en - bij toediening tijdens de bevalling - bij een slechte toestand van de foetus. Na elke toediening dient de patiënt gedurende minstens 1 uur goed gevolgd te worden, omdat vroege ademhalingsdepressie kan optreden.

#### Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie

Door opioïden geïnduceerde hyperalgesie (OIH) is een paradoxale respons op een opioïde, vooral in hoge doses of bij chronisch gebruik, waarbij sprake is van een verhoogde pijnperceptie ondanks een stabiele of verhoogde blootstelling aan opioïden. Dit verschilt van tolerantie, waarbij hogere doses opioïden nodig zijn om het hetzelfde analgetische effect te bekomen of terugkerende pijn te behandelen. OIH kan zich uiten als verhoogde pijnniveaus, meer gegeneraliseerde pijn (d.w.z. minder focale) of pijn door gewone (d.w.z. pijnloze) stimuli (allodynie) zonder bewijs van ziekteprogressie. Wanneer OIH wordt vermoed, moet de dosis opioïden verminderd of afgebouwd worden, indien mogelijk. Zoals ook geldt voor andere opioïden moet in geval van onvoldoende pijncontrole na een verhoogde dosis sufentanil rekening worden gehouden met de mogelijkheid van opioïdgeïnduceerde hyperalgesie. Een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met sufentanil of een herziening van de behandeling kan aangewezen zijn.

#### Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraleslaapapneusyndroom (CSA - central sleep apnea) en slaapgerelateerde hypoxemie. Opioïdengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen om de totale dosis opioïden te verlagen. Stopzetting van de behandeling en onthoudingssyndroom

Na herhaalde toediening met korte tussenpozen over een langere periode kan zich na stopzetting van de behandeling een onthoudingssyndroom ontwikkelen. Na plotselinge stopzetting van de behandeling met Sufenta is er soms melding gemaakt van klachten, waaronder tachycardie, hypertensie en agitatie, vooral na toediening langer dan 3 dagen. Opnieuw toedienen en afbouwen van de dosering van het geneesmiddel had een gunstig effect in gevallen waarin er klachten zijn gemeld. Het wordt afgeraden om patiënten die op een intensive-careafdeling aan een beademingsmachine liggen, langer dan 3 dagen met Sufenta te behandelen.

#### Gastro-intestinale effecten

Sufentanil kan als  $\mu$ -opiatreceptoragonist de gastro-intestinale motiliteit vertragen.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Sufenta bij patiënten met een risico op ileus.

Sufentanil kan als  $\mu$ -opiatreceptoragonist spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Sufenta bij patiënten met galwegaandoeningen, waaronder acute pancreatitis.

#### Pediatrische patiënten

Vanwege de sterke variabiliteit van farmacokinetische parameters bestaat er bij neonaten een risico op over- of onderdosering van intraveneus sufentanil in de neonatale periode. Zie ook de rubrieken 4.2 en 5.2.

De veiligheid en effectiviteit van Sufenta bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook de rubrieken 4.2 en 5.1).

Voor Sufenta/Sufenta forte 1, 2 en 5 ml ampullen: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor Sufenta/Sufenta forte 10 ml ampul: Dit geneesmiddel bevat 35,4 mg natrium per 10 ml ampul, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor Sufenta/Sufenta forte ampul van 20 ml: Dit geneesmiddel bevat 70,8 mg natrium per ampul van 20 ml, overeenkomend met 3,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **CZS (centraal zenuwstelsel)-depressiva**

Middelen zoals barbituraten, benzodiazepines of verwante middelen, neuroleptica, algemene anaesthetica of andere middelen die een niet-selectieve depressieve werking uitoefenen op het centrale zenuwstelsel (o.a. alcohol) kunnen ademhalingsdepressie, veroorzaakt door opioïden, versterken. Als patiënten dergelijke CZS-depressiva hebben gekregen, zal de benodigde dosis van Sufenta lager zijn dan gebruikelijk. Het gelijktijdig gebruik ervan met Sufenta met name bij patiënten die spontaan ademen, kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en overlijden verhogen (zie rubriek 4.4).

De toediening van lachgas in combinatie met een zeer hoge intraveneuze dosering van Sufenta kan tot hypotensie leiden.

### ***Effect van Sufenta op andere geneesmiddelen***

Bij gelijktijdig gebruik van Sufenta met andere CZS-depressiva dient de dosering en duur van het gelijktijdig gebruik van beide middelen op elkaar aangepast te worden om het risico op een ademhalingsdepressie te voorkomen (zie rubriek 4.4). Dit is vooral belangrijk na een operatie, omdat een diepe analgesie gepaard gaat met een uitgesproken ademhalingsdepressie die kan aanhouden of opnieuw kan optreden tijdens de periode na de operatie. De toediening van een CZS-depressivum, zoals een benzodiazepine of verwante middelen, tijdens deze periode kan het risico op ademhalingsdepressie disproportioneel verhogen (zie rubriek 4.4).

### **CYP3A4 (cytochroom P450 3A4)-remmers**

Sufentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humaan cytochroom-P450 3A4-enzym. Echter, er werd geen in-vivoremmering door erytromycine (een bekende cytochroom P450 3A4-enzymremmer) waargenomen. Alhoewel klinische gegevens ontbreken, suggereren in-vitrodata dat andere krachtige cytochroom P450 3A4-enzymremmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) mogelijk het metabolisme van sufentanil remmen. Dit zou het risico op verlengde of vertraagde ademhalingsdepressie kunnen verhogen. Het gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen vereist dan ook speciale zorg en observatie van de patiënt; in het bijzonder kan het noodzakelijk zijn om de doses Sufenta te verlagen.

### **Gabapentinoïden**

Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op opioïdoverdosering, ademhalingsdepressie en overlijden.

Gelijktijdige toediening van sufentanil en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) of monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers), kan het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen. Monoamine-oxidaseremmers mogen niet worden gebruikt gelijktijdig met of in de 2 weken voorafgaand aan het moment dat Sufenta wordt gegeven.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Over het gebruik van sufentanil tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Tot nu toe zijn er bij het gebruik van sufentanil tijdens de zwangerschap geen aanwijzingen op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. In gecontroleerde klinische studies tijdens de bevalling had toevoeging van een totale dosis sufentanil tot 30 microgram aan epiduraal bupivacaine geen nadelig effect op de moeder of de pasgeborene, maar intraveneus gebruik is gecontra-indiceerd tijdens de bevalling. Sufentanil passeert de placenta. Na epidurale toediening van een totale dosis lager dan 30 microgram, werd gemiddeld 0,016 ng/ml plasma gemeten in de navelstreng ader. In dierstudies is reproductietoxiciteit geconstateerd (zie rubriek 5.3). Sufenta dient alleen op strikte indicatie tijdens de zwangerschap te worden gebruikt en dan gedurende een zo kort mogelijke periode in de laagst mogelijke effectieve dosering. Bij gebruik vlak voor of tijdens de bevalling of sectio caesarea is neonatale ademhalingsdepressie mogelijk.

Chronisch gebruik van opioïden tijdens de zwangerschap kan leiden tot drugsverslaving bij de pasgeborene, wat op zijn beurt leidt tot het neonatale ontwenningsyndroom. Als het gebruik van opioïden gedurende een langere periode vereist is bij een zwangere vrouw, moet de patiënte op de hoogte worden gesteld van het risico op het neonatale ontwenningsyndroom door opioïden.

Beademingsapparatuur moet onmiddellijk beschikbaar zijn voor gebruik als dat nodig is voor de moeder en de baby. Er moet altijd een opioïdantagonist voor het kind beschikbaar zijn.

### Borstvoeding

Sufentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij iedere toediening van Sufenta aan vrouwen die borstvoeding geven. Bij toediening voor een langere periode wordt het geven van borstvoeding afgeraden zolang sufentanil wordt toegediend, vanwege het risico op ademhalingsdepressie.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten mogen slechts autorijden en machines bedienen indien voldoende tijd verstreken is sinds de toediening van sufentanil.

## **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van Sufenta/Sufenta forte is geëvalueerd in zes klinische studies bij 650 personen behandeld met sufentanil: 78 in 2 studies met intraveneuze toediening als inleiding en onderhoud van de anesthesie bij een grote operatie (aanleg van een coronaire bypass of openhartchirurgie) en



572 in 4 studies met epiduraal toegediend sufentanil als postoperatief analgeticum of als adjuvant analgeticum naast epiduraal bupivacaïne tijdens weeën en bevalling. Deze personen kregen ten minste 1 dosis sufentanil en zorgden daarbij voor veiligheidsgegevens.

Gebaseerd op de gecombineerde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies zijn de volgende bijwerkingen het vaakst (>5% frequentie) gemeld (met % frequentie): sedatie (19,5%), pruritus (15,2%), misselijkheid (9,8%) en braken (5,7%).

In de tabel staan de bijwerkingen die van sufentanil bekend zijn, enerzijds uit de genoemde klinische studies, anderzijds uit postmarketingervaringen.

De bijwerkingen zijn binnen de systeem/orgaanklassen gerangschikt naar frequentie en als volgt ingedeeld:

- zeer vaak ( $\geq 1/10$ );
- vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );
- zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );
- zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), inclusief incidentele meldingen;
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen van sufentanil gerapporteerd in klinisch onderzoek en tijdens postmarketing. De bijwerkingen onder ‘zeer vaak’, ‘vaak’ en ‘soms’ zijn ontleend aan klinische studies, de bijwerkingen onder ‘onbekend’ aan postmarketingmeldingen.**

Systeem/orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rhinitis	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	Anafylactische shock Anafylactoïde reactie Anafylactische reactie
Psychische stoornissen			Apathie Nervositeit	
Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie	Neonatale tremor Duizeligheid Hoofdpijn	Ataxie Neonatale dyskinesie Dystonie Hyperreflexie Hypertonie Neonatale hypokinesie Slaperigheid	Convulsies Coma Onwillekeurige spiertrekkingen Paresthesieën Cerebrale hypoperfusie**
Oogaandoeningen			Visusstoornissen	Miosis
Hartaandoeningen		Tachycardie	Aritmie* Afwijkingen op het ECG Atrioventriculair block Bradycardie Cyanose	Hartstilstand (zie 4.4.)
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie Bleekheid		Shock

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neonatale cyanose	Bronchospasme Hoesten Dysfonie Hik Hypoventilatie Ademhalingsstoornis	Ademhalingsstilstand Apneu Ademhalingsdepressie (inclusief herhaling van ademhalingsdepressie) Longoedeem Laryngospasme (zie ook 4.3 en 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen		Misselijkheid Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Huidverkleuring	Allergische dermatitis* Droge huid Hyperhidrose Rash Neonatale rash	Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spiertrekkingen	Rugpijn Neonatale hypotonie Spierrigiditeit (waaronder hartspieren)*	Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie Urine-incontinentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts	Rillingen Hypothermie Verlaagde lichaamstemperatuur Verhoogde lichaamstemperatuur Pijn op de injectieplaats* Reactie op de injectieplaats Pijn	

\* Bijwerkingen die alleen voorkwamen in de klinische studies waarin sufentanil intraveneus als anestheticum werd toegediend.

\*\* Tijdens snelle bolusinjecties is cerebrale hypoperfusie gemeld bij het gebruik van opioïden (zie rubriek 4.4.).

#### Pediatrie patiënten

De frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het

## 4.9 Overdosering

### Tekenen en symptomen

Overdosering van Sufenta uit zich door een verlenging van de farmacologische effecten. Er kan ademhalingsdepressie optreden, die kan variëren van hypoventilatie tot apneu. Verder kunnen optreden: hypotensie, bradycardie en spierrigiditeit.

### Behandeling

Bij hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden gegeven en moet beademd worden.

Bij ademhalingsdepressie - die zowel na intraveneuze als na epidurale toediening beschreven is - dient een opiaatantagonist (naloxon) toegediend te worden. Dit sluit het nemen van meer directe tegenmaatregelen niet uit. Rekening dient te worden gehouden met de kortere werkingsduur van de opiaatantagonist in vergelijking met sufentanil. In dat geval kan naloxon per infuus worden toegediend in een dosering van maximaal 5 mg/uur. Bij spierrigiditeit dient - indien nodig - een spierrelaxans toegediend te worden.

De patiënt dient nauwkeurig geobserveerd te worden. Lichaamstemperatuur en adequate vloeistofinname moeten worden gehandhaafd. Als hypotensie ernstig is of aanhoudt, moet er rekening gehouden worden met hypovolemie. In dat geval dient parenteraal vloeistof te worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: opioïde anesthetica; ATC-code: N01AH03.

Sufentanil is een synthetisch opioïd met  $\mu$ -agonistische farmacologische effecten.

Sufentanil is een synthetisch morfinomimeticum dat na intraveneuze toediening een ongeveer zeven- tot tienmaal grotere analgetische kracht heeft dan fentanyl.

De duur van de chirurgische analgesie hangt af van de gebruikte dosering. Een dosis van 0,5 à 1,0 microgram per kg lichaamsgewicht verzekert een chirurgische analgesie van 30 tot 60 minuten.

**Intraveneus** wordt Sufenta gebruikt als analgeticum bij een conventionele anesthesie met lachgas/zuurstof en als anestheticum bij de zogenaamde analgetische anesthesie. Sufenta is ook geschikt voor gebruik bij pijnlijke ingrepen en ingrepen van langere duur, waarbij een krachtig analgeticum nodig is om goede cardiovasculaire stabiliteit te waarborgen.

Intraveneus toegediend heeft Sufenta een snelle werking. De mate van analgesie is dosisafhankelijk en kan worden aangepast aan het pijnniveau van de chirurgische ingreep.

**Epiduraal** toegediend geeft Sufenta een analgesie die snel intreedt, na 5-10 minuten. De werkingsduur is afhankelijk van de gebruikte dosering. Een dosis van 50 microgram in 10 ml levert postoperatieve analgesie gedurende 4 tot 6 uur.

Na toediening van Sufenta kan bij patiënten geen activiteit waargenomen worden die op histamineafgifte duidt.

### Pediatrische patiënten

#### **Epidurale toediening**

Na epidurale toediening van 0,75 mcg/kg sufentanil aan 15 kinderen in de leeftijd van 4 tot 12 jaar was het gemiddelde begin van werking  $3,0 \pm 0,3$  minuten en de gemiddelde duur van de analgesie  $198 \pm 19$  minuten.

Epiduraal sufentanil is aan slechts een beperkt aantal kinderen met een leeftijd tussen 3 maanden en 1 jaar toegediend voor postoperatieve pijnbeheersing als één enkele bolusdosis van 0,25-0,75 mcg/kg.

Bij kinderen ouder dan 3 maanden bij wie een subumbilicale operatie had plaatsgevonden gaf een epidurale bolusdosis van 0,1 mcg/kg sufentanil gevolgd door een epidurale infusie van 0,03-0,3 mcg/kg/uur in combinatie met een amide lokaal anestheticum tot 72 uur effectieve postoperatieve analgesie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na **epidurale** toediening worden maximale plasmaconcentraties binnen 10 minuten bereikt. Deze zijn 4-6 maal lager dan na toediening van een gelijke dosis via intraveneuze weg. Toevoeging van adrenaline (50-75 microgram) verlaagt de maximale plasmaconcentraties met 25-50%.

Na epidurale toediening worden maximale concentraties in het cerebrospinale vocht bereikt na 15 tot 45 min.

### Distributie

Het centrale verdelingsvolume is ongeveer 14 liter en het verdelingsvolume in de steady state is ongeveer 350 liter.

Na intraveneuze toediening van doseringen tussen 250 en 1500 microgram vertoont sufentanil een driefasische plasma-concentratie-curve met de volgende halfwaardetijden: 2,3-4,5 minuten en 35-73 minuten, en een terminale halfwaardetijd van 4,1 tot 10-16 uur (de terminale halfwaardetijd neemt toe naarmate de dosering toeneemt). Dit kan als volgt worden geïnterpreteerd: Vanwege de uitgebreide verdeling neemt de plasmaconcentratie onmiddellijk na toediening van een bolus snel af. Klinisch relevante plasmawaarden worden bepaald door de initiële halfwaardetijden (halfwaardetijd van de verdeling), en niet door de terminale halfwaardetijd; Na een bolusinjectie blijft sufentanil nog langdurig in het plasma circuleren in zeer lage concentraties, waarbij geen therapeutisch effect wordt verwacht.

De binding aan plasma-eiwitten is 92-93%.

### Biotransformatie

Biotransformatie vindt met name plaats in de lever en de dunne darm. Sufentanil wordt bij de mens voornamelijk omgezet door het cytochroom P450 3A4-enzym.

Sufentanil wordt snel gemetaboliseerd tot een aantal metabolieten, waarbij oxidatieve N-dealkylering and O-demethylatie de voornaamste routes zijn. Bij de mens werden twee metabolieten gevonden (norsufentanil en desmethylsufentanil).

### Eliminatie

De plasmaklaring is 917 ml/min. Ca. 80% van de toegediende dosis wordt na **intraveneuze** toediening voornamelijk met de urine binnen 24 uur uitgescheiden. Slechts 2% van de dosis wordt uitgescheiden als onveranderde stof.

### Lineariteit

De farmacokinetiek van sufentanil is lineair binnen de bestudeerde doseringen.

## **Bijzondere populaties**

### *Pediatrische patiënten*

Er is beperkte informatie over de farmacokinetiek bij kinderen.

### Intraveneuze toediening

De plasma-eiwitbinding is bij kinderen lager dan bij volwassenen en neemt toe met de leeftijd. Bij pasgeborenen is sufentanil voor ongeveer 80,5% aan eiwitten gebonden, tegen 88,5% bij

zuigelingen en 91,9% bij kinderen. De klinische relevantie van de verminderde eiwitbinding bij neonaten en zuigelingen is onbekend.

De farmacokinetiek van sufentanil na toediening van een intraveneuze bolus sufentanil van 10-15 mcg/kg aan pediatrische patiënten die een hartoperatie ondergingen, kan net als bij volwassenen worden beschreven door een driefasische plasma-concentratie-curve (tabel 2). De klaring, genormaliseerd op basis van het lichaamsgewicht, bleek bij zuigelingen en kinderen hoger te zijn dan bij adolescenten, bij wie de klaring vergelijkbaar was met die bij volwassenen. Bij neonaten was de klaring aanzienlijk verlaagd en vertoonde grote variabiliteit (bereik 1,2 tot 8,8 ml/min/kg en één uitbijter van 21,4 ml/min/kg). Neonaten bleken in de *steady state* een groter verdelingsvolume en een langere eliminatiehalfwaardetijd te hebben. Farmacodynamische verschillen als gevolg van verschillen in de farmacokinetische parameters kunnen groter zijn als de ongebonden fractie in aanmerking wordt genomen.

**Tabel 2: Gemiddelde farmacokinetische parameters van sufentanil bij kinderen na toediening van 10-15 mcg/kg sufentanil als enkele intraveneuze bolus (N = 28)**

Leeftijdsgroep	N	V <sub>dss</sub> (L/kg) gemiddelde (± SD)	T <sub>1/2β</sub> (min) gemiddelde (± SD)	Klaring (ml/kg/min) gemiddelde (± SD)
Neonaten (1 tot 30 d)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Zuigelingen (2 tot 23 m)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Kinderen (3 tot 11 j)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescenten (13 tot 18 j)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Kl = klaring, genormaliseerd op basis van het lichaamsgewicht; N=aantal patiënten in de analyse; SD = standaarddeviatie; T<sub>1/2β</sub> = eliminatiehalfwaardetijd; V<sub>dss</sub> = verdelingsvolume bij *steady state*. De leeftijdsgroepen zijn die van de onderzochte kinderen.

#### Epidurale toediening

Na epidurale toediening van 0,75 mcg/kg sufentanil aan 15 kinderen in de leeftijd van 4 tot 12 jaar bevatten de plasmamonsters genomen na 30, 60, 120 en 240 minuten na de injectie tussen de 0,08 ± 0,01 en 0,10 ± 0,01 ng/ml.

Bij 6 kinderen met een leeftijd tussen 5 en 12 jaar, die 0,6 µg/kg sufentanil als bolus kregen, gevolgd door continue epidurale infusie met 0,08 mcg/kg/uur sufentanil en 0,2 mg/kg/uur bupivacaïne gedurende 48 uur, werden de maximale concentraties ongeveer 20 minuten na de bolusinjectie bereikt. Deze varieerden van onder de kwantificeringslimiet (< 0,02 ng/ml) tot 0,074ng/ml.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met cirrose is het verdelingsvolume licht verhoogd en de totale klaring licht verlaagd vergeleken met controles. Dit heeft een significante verlenging van de halfwaardetijd met ongeveer 30% tot gevolg, waardoor een langere postoperatieve bewaking nodig is (zie rubriek 4.4).

#### *Nierinsufficiëntie*

Sufentanil plasmaspiegels van 10 patiënten die een niertransplantatie ondergingen waren niet significant verschillend ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Sufentanil was niet teratogeen bij ratten en konijnen. Sufentanil veroorzaakte embryoletaliteit bij ratten en konijnen die 10 – 30 dagen tijdens de zwangerschap behandeld waren met 2,5x de maximale humane dosis op basis van intraveneuze toediening. Het embryoletale effect werd geacht secundair te zijn aan de toxiciteit voor het moederdier.

In een andere studie werden geen nadelige effecten waargenomen bij ratten die tijdens de periode van organogenese behandeld waren met tot 20x de maximale humane dosis.

Verder werden preklinische effecten alleen gezien bij toedieningen die ruim boven de maximale toediening voor de mens lagen en die derhalve weinig relevant zijn voor klinisch gebruik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride, water voor injectie, zoutzuuroplossing en natriumhydroxide-oplossing. pH-regulators: 0,1N zoutzuuroplossing en 0,1N natriumhydroxide-oplossing.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij bewaring van sufentanil in polyvinylchloride bij 32 °C kan een aanzienlijk gehalteverlies optreden. Bij een relatief lage sufentanilconcentratie van 5 mcg/ml in fysiologisch zout kan dit gehalteverlies na 2 en 21 dagen oplopen tot respectievelijk 13% en 60%. Bij 4 °C was het gehalte echter na 21 dagen gelijk gebleven.

In glas en polyethyleen treedt geen gehalteverlies van sufentanil op. Uit verder onderzoek is gebleken dat de absorptie van sufentanil in PVC sterk vermindert bij lagere pH. Zo treedt geen noemenswaardig gehalteverlies meer op bij een pH van 4,6 of lager (zie rubriek 6.6).

Er blijkt slechts weinig absorptie van sufentanil op te treden als het wordt gecombineerd met bupivacaïne. Mogelijk bezet bupivacaïne, dat eveneens in PVC wordt geabsorbeerd, een deel van de absorptieplaatsen.

Er treedt weinig absorptie op als sufentanil wordt verdund in 5% glucose. Dit kan worden verklaard uit de lage pH-waarde van 5% glucose.

Indien nodig, kan Sufenta worden gecombineerd met intraveneuze natriumchloride- of glucose-infusies. Deze oplossingen zijn verenigbaar met plastic infusiezakken en infusiesets; ze moeten binnen 24 uur na bereiding worden gebruikt.

### **6.3 Houdbaarheid**

Sufenta en Sufenta forte zijn beide 3 jaar houdbaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### **Sufenta:**

Doos met 10 ampullen van 2 ml of met 5 ampullen van 10 ml sufentanilcitraat overeenkomend met 5 microgram sufentanil per ml.

#### **Sufenta forte:**

Doos met 5 ampullen van 1, 5, of 20 ml sufentanilcitraat overeenkomend met 50 microgram sufentanil per ml.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Indien men Sufenta/Sufenta forte langdurig intraveneus of epiduraal wil toepassen en men maakt gebruik van een medicatiecassette met een PVC-binnenwand, dan kan men gehalteverlies voorkomen door aan 100 ml oplossing 2 ml 0,1 M citraatbuffer van pH 4,6 toe te voegen. De aldus bereide oplossing heeft een lage buffercapaciteit en levert geen bezwaren op, ook niet bij epidurale

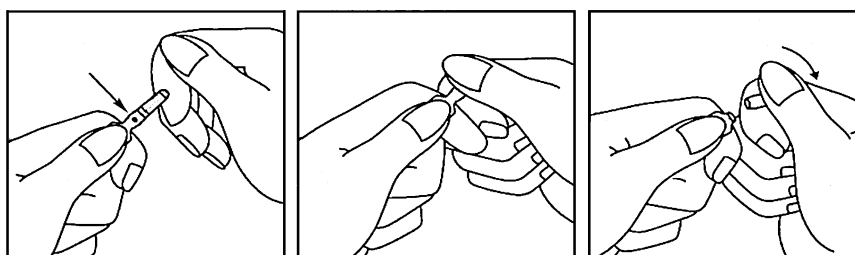
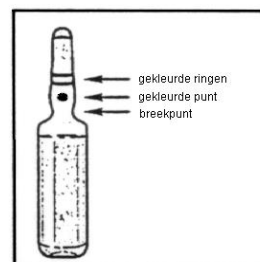
toediening. De houdbaarheid van deze oplossing is 48 uur, te bewaren bij een temperatuur van 32°C.

### **OPC-ampullen**

Draag handschoenen bij het openen van de ampul.

De ampul voor gebruik even tussen de handpalmen rollen om op te warmen.

1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger met de stip naar boven (zie figuur). Laat daarbij de top van de ampul vrij.
2. Houd met de andere hand de top van de ampul vast, door de wijsvinger tegen de nek van de ampul te plaatsen en de duim op de gekleurde punt, parallel aan de gekleurde ringen.
3. Houd de duim op de punt en breek de top van de ampul terwijl u het onderste gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.



Accidentele blootstelling aan de huid dient te worden behandeld door het aangedane gebied met water te spoelen. Vermijd het gebruik van zeep, alcohol en andere schoonmaakmiddelen die chemische of fysieke afschavingen van de huid kunnen veroorzaken.

#### **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32,  
2252TR,  
Voorschoten,  
Nederland

#### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sufenta RVG 09233. Sufenta forte RVG 09232.

#### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 22 juni 1982  
Datum van verlenging van de vergunning: 22 juni 2017

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 3 februari 2023