

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sufentanil-hameln 10 microgram/ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 10 microgram sufentanil (als 15 microgram sufentanilcitraat).
Elke injectieflacon met 50 ml oplossing bevat 500 microgram sufentanil (als 750 microgram sufentanilcitraat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke ml bevat 0,15 mmol (of 3,54 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

De oplossing is helder en kleurloos.

(pH: 3,5 - 5,0)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intraveneuze toediening van sufentanil is geïndiceerd als pijnstillende component in combinatieanesthesie en als monoanesthesie (stikstofdioxide/zuurstof) bij patiënten met endotracheale intubatie, die mechanische beademing krijgen.

Intraveneus sufentanil is geïndiceerd voor volwassenen en jongeren:

- als een analgetische component tijdens inductie en handhaving van een uitgebalanceerde algemene anesthesie.
- als een anestheticum voor de inductie en het handhaven van de anesthesie bij patiënten tijdens zware chirurgische ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sufentanil mag alleen toegediend worden door anesthesisten of artsen, die vertrouwd zijn met het gebruik en de effecten van het middel.

De dosering moet voor elk geval afzonderlijk worden bepaald, afhankelijk van leeftijd en gewicht van de patiënt en van de klinische situatie (klinische diagnose, gelijktijdig toegediende medicatie, anesthesie procedure, duur en aard van de ingreep). Bij het bepalen van aanvullende doses moet men rekening houden met het effect van de initiële dosis.

Teneinde het risico van bradycardie te vermijden verdient het de aanbeveling onmiddellijk voor de inductie van de anesthesie een kleine dosis van een anticholinergicum toe te dienen.

Nausea en braken kunnen voorkomen worden door toediening van een anti-emeticum. Afhankelijk van de verschillende indicaties geldt het volgende voor toediening en dosering:

- Dosering bij volwassenen en adolescenten:

- Als analgetische component bij de uitgebalanceerde anesthesie, geïnduceerd en gehandhaafd door toepassing van meerdere anesthetica:

Initiële dosis - als een langzame i.v. bolus of infusie gedurende 2-10 minuten:
0,5-2 microgram sufentanil/kg lichaamsgewicht.

De duur van de werking is afhankelijk van de dosis. De duur van de effecten van een dosis van 0,5 microgram sufentanil/kg lichaamsgewicht bedraagt ongeveer 50 minuten.

Onderhoudsdosis - i.v. toegediend bij tekenen van een afname van de anesthesie:
10-50 microgram sufentanil (ongeveer 0,15-0,7 microgram/kg lichaamsgewicht).

Afbouwfase – gedurende deze fase moet de dosering zeer langzaam worden vermindert.

- Als anestheticum voor de inductie/het handhaven van anesthesie:

Initiële dosis-langzame i.v. injectie of korte infusie gedurende 2-10 minuten:
7-20 microgram sufentanil/kg lichaamsgewicht.

Onderhoudsdosis- i.v. toegediend bij tekenen van een afname van de anesthesie:
25-50 microgram sufentanil (ongeveer 0,36-0,7 microgram/kg lichaamsgewicht).

Onderhoudsdoses van 25 tot 50 microgram sufentanil zijn in het algemeen voldoende voor het behoud van een stabiele cardiovasculaire toestand tijdens de anesthesie.

Opmerking:

Onderhoudsdoses moeten worden aangepast aan de behoeften van de individuele patiënt en aan de geplande resterende duur van de operatie/ingreep.

Sufentanil, toegediend als enig anestheticum in de vorm van een bolusinjectie, gaf geen betrouwbare diepte van de anesthesie en vergde aanvullende anesthetische medicatie.

Specifieke doseringsvoorzorgen:

In de regel zullen oudere en verzwakte patiënten een lagere dosis nodig hebben. De eliminatie halfwaardetijd van sufentanil is niet verlengd bij oudere patiënten, maar er is een verhoogd risico van cardiovasculaire onregelmatigheden.

De voorgestelde totale dosis moet zorgvuldig getitreerd worden bij patiënten met één van de volgende aandoeningen: niet gecompenseerde hypothyreoïdie, longziekte (in het bijzonder, wanneer de vitale capaciteit verminderd is), obesitas en alcoholisme. Een langdurige postoperatieve monitoring van deze patiënten wordt eveneens aanbevolen.

De mogelijkheid van verminderde eliminatie moet in overweging genomen worden bij lever- en nierinsufficiëntie en de dosis moet evenredig verlaagd worden.

Patiënten, die een langdurige behandeling met opiaten volgen of met een anamnese van opiatenmisbruik, kunnen hogere doses nodig hebben.

De duur van het gebruik zal afhangen van de geplande operatieduur.

Sufentanil kan toegediend worden als een enkelvoudige dosis of in herhaalde doses. De toediening in de vorm van snelle bolusinjecties moet worden vermeden. Als toediening in combinatie met een sedativum nodig is, dan moeten voor beide geneesmiddelen aparte injectiespuiten worden gebruikt.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sufentanil-hameln 10 microgram/ml bij pasgeborenen en kinderen is niet vastgesteld aangezien er geen relevante toepassing voor deze specifieke presentatie is in een van de indicaties vermeld in rubriek 4.1.

Wijze van toediening

Uitsluitend intraveneus gebruik.

Sufentanil-hameln 10 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie mag niet worden verdund voor gebruik: het wordt gebruiksklaar geleverd met een concentratie van 10 µg/ml. Hiermee moet rekening worden gehouden om doserings-/medicatiefouten te voorkomen.

Het geneesmiddel moet vóór de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes, beschadiging van de doos of enige zichtbare tekenen van bederf. De oplossing moet worden weggegooid indien een van dergelijke defecten wordt waargenomen.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van sufentanil injectie is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere morfinomimetica,
- met aandoeningen, waar depressie van het ademhalingscentrum moet worden vermeden,
- met acute leverporfyrie,
- die gelijktijdig MAO-remmers gebruiken of die binnen de laatste 14 dagen MAO-remmers hebben gebruikt (zie rubriek 4.5),
- met gelijktijdige behandeling met gemengde morfine-agonisten/antagonisten (bijv. nalbufine, buprenorfine, pentazocine).

Intraveneus gebruik tijdens de bevalling of vóór het afklemmen van de navelstreng tijdens een keizersnede is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van ademhalingsdepressie bij de pasgeboren baby.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ademhalingsdepressie is dosisgerelateerd en kan worden tegengegaan door specifieke narcotica-antagonisten (naloxon). Het kan wel nodig zijn herhaalde doses van de antagonist toe te dienen, omdat de ademhalingsdepressie langer kan aanhouden dan de werkingsduur van de opioïd-antagonist. Duidelijke ademhalingsdepressie is geassocieerd met sterke analgesie. Deze kan in de postoperatieve periode aanhouden, en zelfs terugkeren wanneer sufentanil intraveneus is gegeven. Daarom dienen patiënten onder gepaste bewaking te blijven. Reanimatieapparatuur en narcotica-antagonisten dienen direct beschikbaar te zijn. Hyperventilatie tijdens anesthesie kan van invloed zijn op de respons van de patiënt op CO₂ en kan daardoor postoperatief invloed hebben op de ademhaling.

Risico's van gelijktijdig gebruik van kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Sufentanil-hameln oplossing voor injectie/infusie en kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood tot gevolg hebben. Daarom dient het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende middelen, alleen worden voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer is besloten om Sufentanil-hameln oplossing voor injectie/infusie gelijktijdig met kalmerende middelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn.

De patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun verzorgers erop te wijzen dat ze op deze symptomen moeten letten (zie hoofdstuk 4.5).

Sufentanil mag alleen intraveneus worden toegediend bij patiënten met endotracheale intubatie die mechanisch worden beademd.

Niet-epileptische (myo)klonische bewegingen kunnen voorkomen.

Het gebruik van snelle bolusinjecties met opioïden dient te worden vermeden bij patiënten met verminderde intracerebrale flexibiliteit; bij zulke patiënten is de tijdelijke daling van de gemiddelde arteriële druk soms samengegaan met een kortdurende daling van de cerebrale perfusiedruk.

Het wordt aangeraden om de dosis bij oudere en verzwakte patiënten te verlagen. Opioïden dienen voorzichtig te worden getitreerd bij patiënten met een van de volgende aandoeningen: niet onder controle gebrachte hypothyreoïdie, longziekte, verlaagde respiratoire reserve, alcoholisme, lever- of nierfunctiestoornis. Deze patiënten moeten postoperatief ook langer worden bewaakt.

Inductie van spierrigiditeit, waarbij ook de ademhalingsspieren in de thorax betrokken kunnen zijn, kan optreden, maar kan worden vermeden door de volgende maatregelen: langzame i.v. injectie (doorgaans voldoende bij lagere doses), premedicatie met benzodiazepinen en het gebruik van spierrelaxantia.

Bradycardie en mogelijk hartstilstand kunnen optreden als de patiënt te weinig anticholinergica heeft gekregen of wanneer sufentanil in combinatie met niet-vagolytische spierrelaxantia wordt toegediend. Bradycardie kan worden behandeld met atropine. De tachycardische effecten, veroorzaakt door toedienen van pancuronium, kunnen de geïnduceerde bradycardie overtreffen.

Opioïden kunnen hypotensie induceren, vooral bij hypovolemische patiënten. Er dienen gepaste maatregelen te worden genomen om een stabiele arteriële druk te onderhouden.

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

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

Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Sufentanil hameln kan leiden tot overdosering en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een 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.

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 Sufentanil-hameln 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 Sufentanil-hameln te behandelen.

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.

Opioïdgeïnduceerde hyperalgesie

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.

Gastro-intestinale effecten

Sufentanil kan als μ -opiatreceptoragonist de gastro-intestinale motiliteit vertragen. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Sufentanil-hameln bij patiënten met een risico op ileus.

Sufentanil kan als μ -opiatreceptoragonist spasme van de Oddi-sfincter veroorzaken. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gebruik van Sufentanil-hameln bij patiënten met galwegaandoeningen, waaronder acute pancreatitis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sufentanil-hameln 10 microgram/ml bij pasgeborenen en kinderen is niet vastgesteld aangezien er geen relevante toepassing voor deze specifieke presentatie is in een van de indicaties in rubriek 4.1.

Dit geneesmiddel bevat 3,54 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Bij toediening van grote volumina oplossing (d.w.z. meer dan 6,5 ml, wat overeenkomt met meer dan 1 mmol natrium) dient hiermee rekening te worden gehouden bij patiënten, die een gecontroleerd natriumdiet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en dood door een extra remmend effect op het CZS. De dosering en duur van het gelijktijdig gebruik dient te worden beperkt (zie hoofdstuk 4.4.). De gelijktijdige toediening met benzodiazepinen kan tot een verlaging van de bloeddruk leiden.

Gabapentinoïden

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

Andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel (CZS)

Geneesmiddelen zoals barbituraten, opioïden, neuroleptica, algemene anesthetica en andere, niet-selectieve CZS-onderdrukkers (bijv. alcohol) kunnen de ademhalingsdepressie door narcotica versterken.

Wanneer patiënten andere CZS-onderdrukkers hebben gekregen, kan de benodigde dosis sufentanil lager zijn dan gebruikelijk. Gelijktijdig gebruik met sufentanil bij spontaan ademende patiënten kan het risico op ademhalingsdepressie, diepe sedatie, coma en dood verhogen.

Effect van sufentanil op andere geneesmiddelen

Na toediening van sufentanil dient de dosis van andere CZS-onderdrukkende geneesmiddelen te worden verlaagd. Dit is vooral belangrijk na een operatie, omdat sterke analgesie gepaard gaat met een aanzienlijke ademhalingsdepressie die langer kan aanhouden of kan terugkeren in de postoperatieve periode. Toediening van een CZS-onderdrukker, zoals een benzodiazepine, tijdens deze periode kan het risico op ademhalingsdepressie onevenredig verhogen (zie hierboven).

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers

Sufentanil wordt voor het grootste deel gemetaboliseerd via het humaan cytochroom P450 3A4-enzym. Er is echter geen *in vivo*-inhibitie waargenomen door erytromycine (een bekende cytochroom P450 3A4-enzymremmer). Hoewel klinische gegevens ontbreken, wijzen *in vitro*-gegevens erop dat andere sterke cytochroom P450 3A4-enzymremmers (bijv. ketonazol, itraconazol, ritonavir) de metabolisering van sufentanil kunnen remmen. Dit kan leiden tot een verhoogd risico van verlengde of vertraagde ademhalingsdepressie. Het gelijktijdige gebruik van deze geneesmiddelen vereist speciale patiëntenzorg en observatie; het kan in het bijzonder nodig zijn om de dosis sufentanil te verlagen.

Wanneer hoge doseringen van sufentanil worden gecombineerd met stikstofmonoxide, kunnen de bloeddruk, de hartfrequentie en het hartminuutvolume afnemen.

Serotonerge geneesmiddelen , waaronder monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

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 Sufentanil-hameln 10 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie wordt gegeven.

Gecombineerde toediening van sufentanil en vecuronium of suxamethonium kan aanleiding geven tot induceren van bradycardie, vooral wanneer de polsslag reeds laag is (bijv. bij patiënten, die calciumantagonisten of β -blokkers krijgen). Het verdient dus aanbeveling de dosis van één of van beide geneesmiddelen op geschikte wijze te verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van intraveneus sufentanil tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld, hoewel uit dieronderzoek geen teratogene effecten zijn gebleken.

Net als bij andere geneesmiddelen dient het risico te worden afgewogen tegen het potentiële voordeel voor de patiënt.

Borstvoeding

Sufentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met sufentanil moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. 24 uur na het laatste gebruik van sufentanil kan borstvoeding worden hervat.

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

Patiënten mogen alleen voertuigen besturen of machines bedienen wanneer er voldoende tijd verstreken is na de toediening van sufentanil. De patiënt mag niet zonder begeleiding naar huis worden gestuurd.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van sufentanil is beoordeeld bij 650 proefpersonen die werden behandeld met sufentanil, in 6 klinische onderzoeken. Van deze proefpersonen waren er 78 die deelnamen aan 2 klinische onderzoeken waarin sufentanil intraveneus werd toegediend als anestheticum voor het instellen en onderhouden van anesthesie bij proefpersonen die een grote chirurgische ingreep ondergingen (coronaire arteriële bypass-operatie of open-hartoperatie). De overige 572 proefpersonen namen deel aan 4 klinische onderzoeken waarin sufentanil epiduraal werd toegediend als postoperatief analgeticum, of als analgeticum dat aanvullend bij epidurale bupivacaïne werd gegeven tijdens weeën en vaginale bevallingen. Deze proefpersonen kregen ten minste 1 dosis sufentanil en leverden veiligheidsgegevens. Op basis van samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische onderzoeken waren de vaakst gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 5\%$, met tussen haakjes de incidentie): sedatie (19,5%); pruritus (15,2%); misselijkheid (9,8%) en braken (5,7%).

In de volgende tabel worden de bijwerkingen weergegeven, met inbegrip van bovengenoemde bijwerkingen, die zijn gemeld bij gebruik van sufentanil tijdens klinisch onderzoek en in de postmarketing-periode. Voor de weergegeven frequentiecategorieën is de volgende conventies gebruikt:

Zeer vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Zeer zelden	(<1/10.000)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie-categorie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms:	Rinitis
Immuunsysteemaandoeningen	Soms:	Overgevoeligheid
	Niet bekend:	Anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen	Soms:	Apathie, nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak:	Sedatie
	Vaak:	Neonatale tremor, duizeligheid, hoofdpijn
	Soms:	Intraoperatieve spierbewegingen, ataxie, neonatale dyskinesie, dystonie, hyperreflexie, hypertonie, neonatale hypokinesie, slaperigheid
	Niet bekend:	Tonisch-klonische bewegingen (onvrijwillige spiercontracties), euforie, vertigo, coma, convulsies
Oogaandoeningen	Soms:	Visusstoornissen
	Niet bekend:	Miose
Hartaandoeningen	Vaak:	Tachycardie
	Soms:	Atrioventriculair blok, cyanose, bradycardie, aritmie, afwijkend elektrocardiogram, asystolie

	Niet bekend:	Hartstilstand
Bloedvataandoeningen	Vaak:	Hypertensie, hypotensie, pallor
	Niet bekend:	Shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak:	Neonatale cyanose
	Soms:	Bronchospasme, hypoventilatie, dysfonie, hoesten, hikken, respiratoire stoornis
	Niet bekend:	Ademstilstand, apneu, respiratoire depressie, longoedeem, laryngospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak:	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak:	Pruritus
	Vaak:	Huidverkleuring
	Soms:	Allergische dermatitis, hyperhidrose, huiduitslag, neonatale huiduitslag, droge huid
	Niet bekend:	Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak:	Spiertrekkingen
	Soms:	Rugpijn, neonatale hypotonie, stijfheid van de skeletspieren (inclusief stijfheid van de borstwand)
	Niet bekend:	Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak:	Urineretentie, urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak:	Pyrexie
	Soms:	Koude rillingen, hypothermie, verlaagde lichaamstemperatuur, verhoogde lichaamstemperatuur, reactie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, pijn

Pediatrische 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

Een overdosis sulfentanil manifesteert zich als een uitbreiding van de farmacologische werkingen. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid wordt het klinische beeld

voornamelijk bepaald door de mate van ademhalingsdepressie, variërend van bradypneu tot apneu. Gezien de farmacologische eigenschappen van sufentanil kan al bij therapeutische doseringen ademhalingsdepressie optreden (intraveneus: hogere doseringen dan 0,3 microgram/kg lichaamsgewicht).

Omdat sufentanil onder gecontroleerde condities wordt toegediend, moet de adequate behandeling van dergelijke symptomen worden zeker gesteld.

Behandeling

Bij hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden toegediend en moet volgens indicatie geassisteerde of gecontroleerde beademing worden gegeven. Een specifieke narcotica-antagonist, zoals naloxon, dient volgens indicatie te worden gebruikt om ademhalingsdepressie onder controle te houden. Dit sluit het gebruik van directere tegenmaatregelen niet uit. De ademhalingsdepressie kan langer duren dan het effect van de antagonist; aanvullende doses van de antagonist kunnen daarom nodig zijn.

Indien de ademhalingsdepressie gepaard gaat met musculaire rigor, kan een intraveneus toegediend neuromusculair blokkerend geneesmiddel nodig zijn om geassisteerde of gecontroleerde beademing te vergemakkelijken.

De patiënt dient nauwgezet te worden geobserveerd; de lichaamswarmte en voldoende vochtinname dienen te worden onderhouden. Indien hypotensie ernstig of persisterend is, dient de mogelijkheid van hypovolemie worden overwogen en indien aanwezig dient deze te worden gecorrigeerd met de aangewezen parenterale toediening van vocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Sufentanil, een sterk werkzaam opiaatanalgeticum is een specifieke μ -agonist met een 7-10 maal hogere affiniteit voor μ -receptoren in vergelijking tot fentanyl. Sufentanil heeft een duidelijk sterker analgetisch effect dan fentanyl, waarbij de hemodynamische stabiliteit en de goede zuurstofvoorziening van het myocardium in aanwezigheid van sufentanil gehandhaafd blijven. Maximale effecten worden bereikt binnen enkele minuten na intraveneuze toediening. Farmacologisch onderzoek geeft aan, dat de cardiovasculaire stabiliteit en de EEG-patronen gelijkwaardig zijn met die van fentanyl. Er waren geen immunosuppressieve of hemolytische effecten, evenmin als een stimulatie van de histamineafgifte. Zoals in het geval van andere opiaten kan sufentanil bradycardie veroorzaken door mogelijke effecten op de centrale vagale nucleus. Door pancuronium geïnduceerde toename van de hartfrequentie wordt niet of slechts gedeeltelijk door sufentanil verminderd.

Sufentanil heeft een hoge veiligheidsindex (LD_{50}/ED_{50} voor de laagste analgesiegraad) bij de rat; met een waarde van 25 211 is de index hoger dan voor fentanyl (277) of morfine (69,5). De beperkte accumulatie en de snelle eliminatie uit de opslagcompartimenten maken een snel herstel mogelijk. De diepte van de analgesie is dosisafhankelijk en kan op geleide van het pijnniveau tijdens de ingreep aangepast worden.

Verscheidene effecten veroorzaakt door sufentanil (in het bijzonder ademhalingsdepressie) kunnen worden beëindigd door toedienen van een antagonist, zoals naloxon.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De resultaten van de onderzoeken met intraveneuze doses van 250-1500 microgram sufentanil, waarbij bloedmonsters en bepalingen van de serumconcentraties over langdurige periodes mogelijk waren, zijn als volgt:

De halfwaardetijden van de distributiefasen waren 2,3-4,5 minuten en 35-73 minuten, de gemiddelde (spreiding) terminale eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 784 (656-938) minuten, het verdelingsvolume in het centrale compartiment 14,2 liter, het distributievolume in steady state 344 liter en de klaringsnelheid 917 ml/minuut. Door de detectiegrens van de methode was de eliminatiehalfwaardetijd na de 250 microgram dosis significant korter (240 minuten) dan die na de 500-1500 microgram dosis (10 – 16 uur).

De halfwaardetijd in de distributiefase, eerder dan de eliminatiehalfwaardetijd, bepaalt de afnamesnelheid van de plasmaconcentraties van het therapeutische tot het subtherapeutische bereik. Sufentanil vertoont een lineaire farmacokinetiek in het onderzochte dosisbereik. Biotransformatie van de stof gebeurt primair in de lever en de dunne darm. Bijna 80% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden, waarvan slechts 2% in ongewijzigde vorm. De plasmaproteïnebinding van sufentanil is 92,5%.

Toevoeging van epinefrine (50-75 microgram) verlaagt de aanvankelijke absorptiesnelheid van sufentanil met 25-50%.

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 pasgeboren kinderen is sufentanil voor ongeveer 80,5% aan eiwitten gebonden, tegen 88,5% bij zuigelingen, 91,9% bij kinderen en 92,5% bij volwassenen.

De farmacokinetiek van sufentanil na toediening van een intraveneuze bolus sufentanil van 10-15 µg/kg aan pediatriese patiënten die een hartoperatie ondergingen, kan net als bij volwassenen worden beschreven door een driefasische plasma-concentratie-curve (tabel 1). 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 pasgeboren kinderen was de klaring aanzienlijk verlaagd en vertoonde grote variabiliteit (bereik 1,2 tot 8,8 ml/min/kg en een uitschieter 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 1: Gemiddelde farmacokinetische parameters van sufentanil bij kinderen na toediening van 10-15 µg/kg sufentanil als enkele intraveneuze bolus (N = 28)

Leeftijdsgroep	N	Vdss (L/kg) gemiddelde (± SD)	T1/2β (min) gemiddelde (± SD)	Klaring (ml/kg/min) gemiddelde (± SD)
Pasgeboren kinderen (0 tot 30 d)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Zuigelingen (1 tot 23 m)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Kinderen (3 tot 11 jr)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescenten (13 tot 18 jr)	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; T1/2β = eliminatiehalfwaardetijd; Vdss = verdelingsvolume bij steady state. De leeftijdsgroepen zijn die van de onderzochte kinderen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten op de voortplanting (verminderde fertiliteit, embryotoxische effecten, foetotoxische effecten, mate van neonatale sterfte) werden bij de rat en het konijn pas na toedienen van voor de moederdieren toxische doses waargenomen (2,5 maal de dosis bij mensen gedurende 10 tot 30 dagen). Men heeft geen teratogene effecten gerapporteerd.

Er zijn geen onderzoeken van het carcinogeen potentieel van sufentanil op lange termijn bij dieren gepubliceerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

water voor injecties
natriumchloride
citroenzuuroplossing 0,1 M (voor pH-aanpassing)
citroenzuur-monohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Sufentanilcitraat is fysisch onverenigbaar met diazepam, lorazepam, natriumfenobarbital, natriumfenytoïne en natriumthiopental.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na opening:

Het geneesmiddel dient direct na de eerste opening te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (kleurloos glas, type I), afgesloten met bromobutyl rubberen stop

Verpakkingen met 1, 5, 10 injectieflacon(s) met 50 ml oplossing

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 117066

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2016

Datum van laatste verlenging: 21 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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