

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sufentanil Kalceks 5 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie
Sufentanil Kalceks 50 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sufentanil Kalceks **5 microgram/ml**

Elke ml oplossing bevat 5 microgram sufentanil als sufentanilcitraat.
Elke 2 ml oplossing bevat 10 microgram sufentanil als sufentanilcitraat.
Elke 10 ml oplossing bevat 50 microgram sufentanil als sufentanilcitraat.

Sufentanil Kalceks **50 microgram/ml**

Elke ml oplossing bevat 50 microgram sufentanil als sufentanilcitraat.
Elke 5 ml oplossing bevat 250 microgram sufentanil als sufentanilcitraat.
Elke 10 ml oplossing bevat 500 microgram sufentanil als sufentanilcitraat.
Elke 20 ml oplossing bevat 1000 microgram sufentanil als sufentanilcitraat.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 3,54 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.
Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.
pH van oplossing 3,5-6,0
Osmolaliteit 270-310 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gebruik bij volwassenen

Intraveneuze toediening van sufentanil is geïndiceerd voor gebruik bij de anesthesie gedurende alle chirurgische ingrepen bij patiënten met endotracheale intubatie die mechanische beademing krijgen:

- als analgetische component tijdens inductie en handhaving van een uitgebalanceerde anesthesie;
- als anestheticum voor inductie en handhaving van de anesthesie.

Epidurale toediening van sufentanil is geïndiceerd als aanvullend analgeticum bij epidurale toediening van bupivacaïne:

- voor postoperatieve behandeling van pijn na algemene, thoracale en orthopedische chirurgie en keizersnede;
- voor behandeling van pijn tijdens de weeën en bij vaginale bevalling.

Gebruik bij pediatrische patiënten

Intraveneus sufentanil is geïndiceerd als analgeticum voor gebruik bij de inductie en/of handhaving van gebalanceerde algehele anesthesie bij kinderen die ouder zijn dan 1 maand.

Epiduraal sufentanil is geïndiceerd bij kinderen van 1 jaar en ouder voor de postoperatieve behandeling van pijn na algemene, thorocale en orthopedische ingrepen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sufentanil mag alleen worden toegediend door anesthesisten of artsen die vertrouwd zijn met het gebruik en de effecten van het middel. Epidurale toediening dient te worden uitgevoerd door een arts met voldoende ervaring met de techniek van epidurale toediening. De juiste positie van de naald of katheter dient vóór toediening gecontroleerd te worden.

De dosering moet voor elk geval afzonderlijk worden bepaald, afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht van de patiënt en van de klinische situatie (klinische diagnose, gelijktijdig toegediende medicatie, anesthesieprocedure, 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 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

Intraveneuze toediening

- Dosering bij volwassenen

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 effecten 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 inductie/handhaving van de 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 doorgaans voldoende voor het handhaven van een stabiele cardiovasculaire toestand tijdens de anesthesie.

Opmerking:

Onderhoudsdoses moeten worden aangepast aan de behoeften van de individuele patiënt en de geplande resterende operatieduur.

- Pediatrische patiënten

Kinderen ≤ 1 maand (neonaten)

Wegens de grote variabiliteit van farmacokinetische parameters bij neonaten kunnen er geen betrouwbare dosisaanbevelingen worden gegeven. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.2.

Dosering bij kinderen > 1 maand

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

Inductie van anesthesie

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

Onderhoud van de anesthesie bij patienten die worden beademd

Sufentanil 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 initiële dosis van 0,3-2 microgram/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 microgram/kg, tot een totaal maximum van 5 microgram/kg bij hartchirurgie.

Opmerking:

Onderhoudsdoses moeten worden aangepast aan de behoeften van de individuele patiënt en de geplande resterende operatieduur. Gelet op de hogere klaringssnelheid bij kinderen kunnen in deze patiëntengroep hogere doses of toediening met kortere intervallen nodig zijn. Sufentanil, toegediend als enig anestheticum in de vorm van een bolusinjectie, gaf geen betrouwbare diepte van de anesthesie en vergde aanvullende anesthetische medicatie.

Epidurale toediening

- Dosering bij volwassenen

Epidurale toediening als aanvullend analgeticum bij epidurale toediening van bupivacaïne:

Voor postoperatieve behandeling van pijn na algemene, thoracale en orthopedische chirurgie en keizersnede

Intra-operatief zou een oplaaddosis epiduraal kunnen worden toegediend: 10-15 ml bupivacaïne 0,25% plus 1 microgram sufentanil/ml.

In de postoperatieve fase dient een continue epidurale infusie van bupivacaïne 0,175% plus 1 microgram sufentanil/ml toegediend te worden als basis-infusie voor de analgesie, met een initiële snelheid van 5 ml per uur en met individueel aangepaste snelheden van 4-14 ml per uur voor het in stand houden. Aanvullende bolusinjecties van 2 ml dienen op verzoek van de patiënt gegeven te worden. Een blokkeertijd van 20 minuten wordt aanbevolen.

Voor behandeling van pijn tijdens de weeën en bij vaginale bevalling

Toevoeging van 10 microgram sufentanil in combinatie met epidurale bupivacaïne (0,125-0,25%) leidt tot langer aanhoudende en betere analgesie. Een injectievolume van 10 ml is optimaal gebleken. Om een betere menging te verkrijgen dient eerst sufentanil en vervolgens bupivacaïne te worden opgezogen in de gewenste verhouding.

Zo nodig kan worden verdund met 0,9% natriumchlorideoplossing om het optimale totale volume van 10 ml te bereiken. Desgewenst kunnen nog twee injecties met deze combinatie worden toegediend. Een totale dosis van 30 microgram sufentanil mag niet worden overschreden.

- Pediatrische patiënten

Sufentanil mag alleen epiduraal aan kinderen worden toegediend door anesthesiologen die specifiek zijn opgeleid in pediatriese epidurale anesthesie en in behandeling van ademhalingsonderdrukkende

effecten van opioïden. De juiste reanimatieapparatuur waaronder beademingsapparatuur en een opioïdantagonist moeten direct beschikbaar zijn.

Pediatrische patiënten moeten gedurende minstens 2 uur na epidurale toediening van sufentanil worden gemonitord op tekenen van ademhalingsdepressie.

Het epiduraal gebruik van sufentanil bij pediatrische patiënten is slechts in een beperkt aantal gevallen gedocumenteerd.

Kinderen > 1 jaar

Een enkele bolusdosis van 0,25-0,75 microgram/kg sufentanil, 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 < 1 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van sufentanil bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook 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.

Specifieke doseringsvoorzorgen

In de regel zullen oudere en verzwakte patiënten een lagere dosis nodig hebben. De eliminatiehalfwaardetijd 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 een van de volgende aandoeningen: niet gecompenseerde hypothyroïdie, 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 patiënten met lever- en/of nierinsufficiëntie, en de dosis moet dienovereenkomstig 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.

De duur van de epidurale toediening is afhankelijk van het klinische verloop. Er zijn onvoldoende klinische gegevens met betrekking tot gebruik langer dan vijf dagen na de operatie beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus of epiduraal gebruik.

Sufentanil kan worden toegediend 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, moeten voor beide producten aparte injectiespuiten worden gebruikt.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere opioïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aandoeningen waarbij depressie van het ademhalingscentrum moet worden vermeden.
- Acute leverporfyrie.

- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of gebruik hiervan in de laatste 14 dagen (zie rubriek 4.5).
- 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.
- Bij epidurale toediening van sufentanil moet rekening worden gehouden met algemene contra-indicaties met regionale anesthesie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Net als bij alle sterke opioïden is ademhalingsdepressie dosisgerelateerd en kan het worden tegengegaan door specifieke opioïdantagonisten (naloxon), maar het kan wel nodig zijn een herhaalde dosis van de antagonist toe te dienen, omdat de ademhalingsdepressie langer kan aanhouden dan de werkingsduur van de opioïdantagonist. Aanzienlijke 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 opioïdantagonisten 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 Kalceks en kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood tot gevolg hebben. Vanwege deze risico's 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 Kalceks gelijktijdig met kalmerende middelen voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dient de duur van de behandeling 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 rubriek 4.5).

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 (opioïd use disorder, OUD) ontwikkelen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Sufentanil Kalceks 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.

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 Kalceks 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 Kalceks te behandelen.

De volgende aanbevelingen worden gegeven:

- De dosis sufentanil mag niet hoger zijn dan nodig.
- Verminder de dosering langzaam in de loop van enige dagen.
- Dien clonidine toe, als het nodig is om onthoudingsverschijnselen te onderdrukken.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioiden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centraleslaapapneusyndroom (CSA - central sleep apnea) en slaapgerelateerde hypoxemie.

Opioidengebruik verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten die CSA vertonen om de totale dosis opioiden te verlagen.

Opioidgeïnduceerde hyperalgesie

Zoals ook geldt voor andere opioiden moet in geval van onvoldoende pijncontrole na een verhoogde dosis sufentanil rekening worden gehouden met de mogelijkheid van opioidgeïnduceerde 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 Kalceks bij patiënten met een risico op ileus.

Sufentanil kan als μ -opiatreceptoragonist spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken.

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

Overig

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

Bij epidurale toediening is voorzichtigheid geboden bij ademhalingsdepressie of een verminderde ademhalingsfunctie en bij foetale problemen. De patiënt dient gedurende minimaal 1 uur na toediening van elke dosis nauwgezet te worden bewaakt, omdat vroege ademhalingsdepressie kan optreden.

Het gebruik van snelle bolusinjecties met opioiden 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 dosering bij oudere en verzwakte patiënten te verlagen. Opioiden dienen voorzichtig te worden getitreerd bij patiënten met een van de volgende aandoeningen: niet onder controle gebrachte hypothyroïdie, longziekte, verlaagde respiratoire reserve, alcoholisme, lever- of nierfunctiestoornis. Deze patiënten moeten postoperatief ook langer worden bewaakt.

Zoals het geval is voor andere opioiden, zijn pasgeborenen naar verwachting bijzonder gevoelig voor de ademhalingsremmende werking van sufentanil. Wat zuigelingen betreft zijn er slechts beperkte gegevens over sufentanil na intraveneuze toediening gemeld. Wegens de grote variabiliteit van farmacokinetische parameters bij neonaten bestaat er een risico op over- of onderdosering van intraveneus sufentanil in de neonatale periode. Zie ook rubrieken 4.2 en 5.2. De veiligheid en werkzaamheid van epiduraal sufentanil bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook rubrieken 4.2 en 5.1). Alvorens sufentanil bij pasgeborenen en zuigelingen te gebruiken moeten de risico's en de voordelen dus zorgvuldig worden afgewogen.

Er kunnen niet-epileptische (myo)klonische bewegingen voorkomen.

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

Myasthenia gravis: Sufentanil kan spierrigiditeit veroorzaken na i.v. toediening, waardoor gebruik van spierrelaxantia noodzakelijk is. Daarom dient sufentanil niet te worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, aangezien het gebruik van spierrelaxantia niet geschikt is bij deze patiënten.

Er kan bradycardie en mogelijk hartstilstand 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 handhaven.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,54 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,18% 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

Gelijktijdige behandeling met gemengde morfine-agonisten/antagonisten (bijv. nalbufine, buprenorfine, pentazocine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Serotonerge geneesmiddelen, waaronder monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers)

Gelijktijdige toediening van sufentanil en serotonerge middelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) of monoamineoxidaseremmers (MAOI's), kan het risico op serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, verhogen. MAO-remmers mogen niet worden gebruikt in de 2 weken voorafgaand aan, of gelijktijdig met, het moment dat sufentanil wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Gabapentinoïden

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

Kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van opioïden met kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood, wegens een extra remmend effect op het centraal zenuwstelsel (CZS). De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4.). Gelijktijdige toediening met benzodiazepinen kan tot een verlaging van de bloeddruk leiden.

Andere onderdrukkers van het CZS

Geneesmiddelen zoals barbituraten, opioïden, neuroleptica, algemene anesthetica en andere, niet-selectieve CZS-onderdrukkers (bijv. alcohol) kunnen de ademhalingsdepressie door opioïden 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 de 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 door erytromycine waargenomen (een bekende cytochroom P450 3A4-enzymremmer). Hoewel klinische gegevens ontbreken, wijzen in vitro-gegevens erop dat andere sterke cytochroom P450 3A4-enzymremmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) de metabolisering van sufentanil kunnen remmen. Dit kan leiden tot een verhoogd risico van verlengde of vertraagde ademhalingsdepressie. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen vereist speciale patiëntenzorg en observatie; met name kan het 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.

Gelijktijdige toediening van sufentanil en vecuronium of suxamethonium kan leiden tot inductie van bradycardie, vooral wanneer de polsslag reeds laag is (bijv. bij patiënten die calciumantagonisten of bètablokkers krijgen). Het verdient dus aanbeveling de dosis van één of van beide geneesmiddelen op geschikte wijze te verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van intraveneus sufentanil tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld, maar uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken. Net als bij andere geneesmiddelen dient het risico te worden afgewogen tegen het potentiële voordeel voor de patiënt.

Sufentanil passeert de placenta snel; er is sprake van een lineair verband met de bloedspiegel van de moeder. De verhouding umbilicale veneuze concentratie veneuze concentratie bij de moeder is 0,81. Intraveneus gebruik tijdens de bevalling of vóór het afklemmen van de navelstreng tijdens een keizersnede wordt niet aanbevolen, vanwege de kans op ademhalingsdepressie bij de pasgeboren baby. Dit is in tegenstelling tot epiduraal gebruik tijdens de bevalling.

Gecontroleerde klinische onderzoeken tijdens de bevalling hebben aangetoond dat sufentanil, wanneer dit wordt toegevoegd aan epiduraal bupivacaïne in totale doses tot maximaal 30 microgram, geen schadelijke effecten heeft op de moeder of de pasgeborene. Na epidurale toediening van een totale dosis die niet hoger was dan 30 microgram werden gemiddelde plasmaconcentraties van 0,016 ng/ml gemeten in de navelstrengader. Een antidotum voor het kind dient altijd bij de hand te zijn.

Borstvoeding

Sufentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er moet worden besloten of de 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. De borstvoeding kan 24 uur na het laatste gebruik van sufentanil worden hervat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van sufentanil op de vruchtbaarheid. Onderzoeken bij ratten wezen op verminderde vruchtbaarheid en verhoogde embryomortaliteit (zie rubriek 5.3).

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

Sufentanil Kalceks heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op 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 en moet het advies krijgen om het gebruik van alcohol te vermijden.

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 belangrijke 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 $\geq 5\%$): sedatie (19,5%); pruritus (15,2%); misselijkheid (9,8%) en braken (5,7%).

In de volgende tabel (Tabel 1) worden de bijwerkingen weergegeven, met inbegrip van bovengenoemde bijwerkingen, die zijn gemeld bij gebruik van sufentanil tijdens klinisch onderzoek en in de postmarketingperiode.

Voor de weergegeven frequentie categorieën is de volgende conventie gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

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	Stoornissen van het gezichtsvermogen
	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 bindweefselaandoeningen	Vaak	Spierspasmen
	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, reactie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, pijn

Pediatrische patiënten

De frequentie, aard 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 overdosering sufentanil 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 (i.v.: > 0,3 microgram/kg lichaamsgewicht).

Omdat sufentanil onder gecontroleerde condities wordt toegediend, moet de adequate behandeling van dergelijke symptomen gewaarborgd zijn.

Behandeling

Bij hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden toegediend en moet volgens indicatie geassisteerde of gecontroleerde beademing worden gegeven. Een specifieke opioïdantagonist, 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 middel nodig zijn om geassisteerde of gecontroleerde beademing te vergemakkelijken.

De patiënt dient nauwgezet te worden geobserveerd; de lichaamswarmte en voldoende vochtinname dienen te worden gehandhaafd. Indien hypotensie ernstig of persisterend is, dient de mogelijkheid van hypovolemie te 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 opioïde analgeticum 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 opioïden 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 in, 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 worden aangepast.

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

Pediatrische patiënten

Epidurale toediening

Na epidurale toediening van 0,75 microgram/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 ± 19 minuten.

Epiduraal sufentanil is aan slechts een beperkt aantal kinderen, in de leeftijd van 3 maanden tot 1 jaar, toegediend voor postoperatieve pijnbeheersing als een enkele bolusdosis van 0,25-0,75 microgram/kg.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Maximale plasmaconcentraties sufentanil worden bereikt binnen 10 minuten na epidurale toediening en zijn 4-6 keer lager dan de concentraties die worden verkregen na intraveneuze toediening. Toevoeging van epinefrine (50-75 microgram) verlaagt de aanvankelijke absorptiesnelheid van sufentanil met 25-50%.

Distributie

De resultaten van de onderzoeken met gebruik van intraveneuze doses van 250-1500 microgram sufentanil, waarbij bloedmonsters en bepalingen van de serumconcentraties over langdurige periodes mogelijk waren, zijn als volgt: de halfwaardetijden in de distributiefase waren 2,3-4,5 minuten en 35-73 minuten, het distributievolume in het centrale compartiment (V_C) 14,2 liter, het distributievolume in steady state ($V_{d_{ss}}$) 344 liter. 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. De plasma-eiwitbinding van sufentanil is 92,5%.

Biotransformatie

Biotransformatie van de stof gebeurt primair in de lever en de dunne darm. Sufentanil wordt voor het grootste deel gemetaboliseerd via het humaan cytochroom P450 3A4-enzym.

Eliminatie

De gemiddelde (bereik) terminale eliminatiehalfwaardetijd van sufentanil is 784 (656-938) minuten. De eliminatiehalfwaardetijd na de 250 microgram dosis was significant korter (240 minuten) dan die na de 1500 microgram dosis. De plasmaklaring is 917 ml/min. Bijna 80% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden, waarvan slechts 2% in ongewijzigde vorm.

Speciale patiëntencategorieën

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met levercirrose is het distributievolume licht verhoogd en de totale klaring licht verlaagd vergeleken met controlepatiënten. 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

Het distributievolume bij steady state, totale klaring en terminale eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten die gedialyseerd worden of die een niertransplantatie ondergaan, verschillen niet van die bij gezonde controlepersonen. De ongebonden fractie van sufentanil verschilt bij deze populatie niet van die bij gezonde patiënten.

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, 91,9% bij kinderen en 92,5% bij volwassenen.

De farmacokinetiek van sufentanil na toediening van een intraveneuze bolus sufentanil van 10-15 microgram/kg aan pediatrie 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 de klaring grote variabiliteit (bereik 1,2 tot 8,8 ml/min/kg en een uitbijter van 21,4 ml/min/kg). Neonaten bleken in de steady state een groter distributievolume 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 microgram/kg sufentanil als enkele intraveneuze bolus (N = 28)

Leeftijdsgroep	N	Vd _{ss} (l/kg) Gemiddelde (± SD)	T _{1/2β} (min) Gemiddelde (± SD)	Klaring (ml/kg/min) Gemiddelde (± SD)
Neonaten (0 to 30 dagen)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Zuigelingen (1 to 23 maanden)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Kinderen (3 tot 11 jaar)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescenten (13 tot 18 jaar)	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_{1/2β} = eliminatiehalfwaardetijd; Vd_{ss} = distributievolume bij steady state. De leeftijdsgroepen zijn die van de onderzochte kinderen.

Epidurale toediening

Na epidurale toediening van 0,75 microgram/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 microgram/kg sufentanil als bolus kregen, gevolgd door continue epidurale infusie met 0,08 microgram/kg/uur sufentanil en 0,2 mg/kg/uur bupivacaïne gedurende 48 uur, werden de maximale concentraties ongeveer 20 minuten na de bolusinjectie bereikt en deze varieerden van onder de kwantificeringslimiet (< 0,02 ng/ml) tot 0,074 ng/ml.

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 toediening van voor de moederdieren toxische doses waargenomen (2,5 maal de dosis bij mensen gedurende 10 tot 30 dagen). Er zijn 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

Natriumchloride
Citroenzuur-monohydraat (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid na opening van de ampul

Het geneesmiddel moet direct worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 72 uur bij 20-25 °C en 2-8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt. Als het niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens het gebruik en de manier van bewaren voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 – 8 °C, tenzij het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening van de ampul en na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml, 5 ml, 10 ml of 20 ml 'one point-cut' ampullen van kleurloos Type I-glas.
Ampullen zijn verpakt in liners. Liners zijn verpakt in kartonnen doosjes.

Verpakkingsgrootten:

Sufentanil Kalceks **5 microgram/ml**

5 of 10 ampullen van 2 ml

5 of 10 ampullen van 10 ml

Sufentanil Kalceks **50 microgram/ml**

5 of 10 ampullen van 5 ml

5 of 10 ampullen van 10 ml

5 of 10 ampullen van 20 ml

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Het product moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Het geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij tekenen van achteruitgang (bijv. deeltjes of verkleuring).

Kan verdund worden met:

- natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie
- Ringer-oplossing
- Ringerlactaat-oplossing

Voor epiduraal gebruik kan het product worden gemengd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) en/of een bupivacaïne-oplossing.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

Rīga LV-1057

Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Sufentanil Kalceks 5 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie RVG 129020

Sufentanil Kalceks 50 microgram/ml oplossing voor injectie/infusie RVG 129021

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.5: 28 april 2023