

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sufentanil Narcomed® , 50 microgram / ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 75 microgram sufentanilcitraat, hetgeen overeenkomt 50 microgram sufentanil.

Voor de hulpstoffen, zie sectie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Sufentanil Narcomed® is een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. **Therapeutische indicaties**

Anaesthesie tijdens ingrepen welke gepaard gaan met endotracheale intubatie en kunstmatige beademing.

- Als analgetische component bij inleiding en onderhoud van een combinatie-anaesthesie.
- Ter inleiding en onderhoud van een algemene anaesthesie.

4.2. **Dosering en wijze van toediening**

De dosering dient te worden aangepast aan de individuele respons en het klinisch effect. De volgende factoren dienen daarbij in aanmerking te worden genomen: de leeftijd van de patiënt, het lichaamsgewicht, de algemene conditie en de overige gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. De dosering hangt tevens af van het type en de duur van de operatie alsmede van de vereiste diepte van de anaesthesie. Het effect van de initiële dosis dient bij de berekening van de vervolgdoses in acht te worden genomen.

Tijdens de inductie kan droperidol worden toegediend ter voorkoming van het optreden van misselijkheid en braken.

De volgende doseringsrichtlijnen moeten worden gevolgd:

Volwassenen

Gebruik als analgetische component in een combinatie-anaesthesie: 0,5-5,0 µg/kg lichaamsgewicht als intraveneuze bolus of als 2-10 minuten durend infuus. Onderhoudsdosis voor analgesie wanneer klinische symptomen wijzen op een afname van de analgesie: 0,15 - 0,7 µg/kg lichaamsgewicht (komt overeen met 0,2 - 1,0 ml Sufentanil Narcomed® / 70 kg lichaamsgewicht).

Intraveneuze dosis ter inductie bij gebruik als enkelvoudig anaestheticum: 8 - 30 µg/kg lichaamsgewicht. Onderhoudsdosis voor anaesthesie wanneer klinische symptomen wijzen op een afname van de anaesthesie: 0,35 - 1,4 µg/kg lichaamsgewicht (komt overeen met 0,5 - 2,0 ml Sufentanil Narcomed® / 70 kg lichaamsgewicht).

Kinderen

De werkzaamheid en veiligheid van sufentanil bij kinderen jonger dan 2 jaar is slechts in een beperkt aantal gevallen gedocumenteerd.

Voor de inductie en het onderhoud van een algemene anaesthesie in kinderen van 2 - 12 jaar wordt een dosis aanbevolen van 10 - 20 µg / kg lichaamsgewicht, in combinatie met 100% zuurstof ventilatie. Additionele doses van 1 - 2 µg / kg lichaamsgewicht kunnen worden toegediend als de klinische symptomen wijzen op een afname van het anaesthetisch effect.

Aanvullende doserings informatie

De totale dosis dient zorgvuldig te worden getitreerd in patiënten met de volgende aandoeningen: niet-gecompenseerde hypothyreoidie, longaandoeningen (in het bijzonder wanneer gepaard aan een afname van de ademhalingsreserve), lever- en/of nierinsufficiëntie, zwaarlijvigheid, en alcoholisme. Bij deze patiënten wordt een langere periode van postoperatieve bewaking aanbevolen.

De dosis moet worden gereduceerd bij zwakke en oudere patiënten en bij patiënten die reeds geneesmiddelen toegediend kregen welke ademhalingsdepressie veroorzaken. Hogere doses kunnen noodzakelijk zijn bij patiënten ingesteld op opioïd-therapie of bij diegenen met opioïd-misbruik in de anamnese.

Toedieningsroute en -methode

Intraveneuze bolus injectie of intraveneus infuus. De duur van de toediening hangt af van de duur van de operatie. Aanvullende doses kunnen worden toegediend overeenkomstig de behoefte van de individuele patiënt.

4.3. Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor sufentanil of een ander opioïd.

Intraveneus gebruik tijdens de bevalling of voorafgaand aan het doorknippen van de navelstreng bij een keizersnede, omdat sufentanil ademhalingsdepressie bij de neonat kan veroorzaken.

Sufentanil moet niet worden toegediend aan neonaten, tijdens de zwangerschap of aan vrouwen die borstvoeding geven. De borstvoeding kan worden hervat 24 uur na de anaesthesie.

Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers of behandeling met MAO-remmers binnen 14 dagen voorafgaand aan toediening van sufentanil.

Acute hepatische porfyrie.

Bestaande ademhalingsdepressie veroorzaakt door andere geneesmiddelen.

Aandoeningen waarbij ademhalingsdepressie moet worden vermeden.

Hypovolemie, hypotensie

Myasthenia gravis

4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Intraveneus sufentanil dient alleen te worden toegepast door een getraind anaesthesist in een ziekenhuis of een andere locatie waar voorzieningen voor intubatie en kunstmatige beademing aanwezig zijn.

Na iedere dosis dient de patiënt frequent en gedurende een voldoende lange periode te worden bewaakt.

Voorzichtigheid is vereist in patiënten met cranio-cerebraal trauma. Toediening van snelle bolus injecties met opioïden moet worden vermeden in patiënten met een verminderde hersendoorbloeding. In zulke patiënten is een voorbijgaande afname van de gemiddelde arteriële druk gepaard gegaan met een kortdurende afname van de cerebrale perfusiedruk.

Diepe anaesthesie gaat gepaard met een duidelijke ademhalingsdepressie die kan voortduren tot of terugkeren tijdens de post-operatieve fase. Patiënten moeten daarom adequaat worden bewaakt waarbij standaardapparatuur en geneesmiddelen (waaronder antagonisten) ter reanimatie steeds aanwezig moeten zijn. De ademhalingsdepressie is dosisafhankelijk en kan volledig worden tenietgedaan door specifieke antagonisten (bijv. naloxon). Omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan het effect van de antagonisten, kan het noodzakelijk zijn om herhaalde doses van laatstgenoemde toe te dienen. Hyperventilatie gedurende anaesthesie kan leiden tot een afname van de reactie op CO₂ van het ademhalingscentrum en kan daardoor ook de postoperatieve ademhaling beïnvloeden.

Sufentanil kan resulteren in rigiditeit van de spieren, waaronder rigiditeit van de borstspieren, dit kan echter worden voorkomen door de volgende maatregelen te treffen: langzame intraveneuze injectie (doorgaans voldoende profylaxe bij lage dosering), premedicatie met een benzodiazepine of het gebruik van spierverslappers.

Bij een onvoldoende pre-operatieve dosis van een anticholinergicum of wanneer sufentanil wordt gecombineerd met een niet-vagolytische spierverslapper, kan bradycardie of zelfs asystolie optreden. Bradycardie kan worden behandeld met atropine.

Voorzichtigheid is geboden in gevallen van hypothyreoidie, longaandoeningen, lever- en/of nierinsufficiëntie, bij ouderen, zwaarlijvigheid, alcoholisme en bij patiënten die andere geneesmiddelen toegediend krijgen met een remmend effect op het centraal zenuwstelsel. Bij deze patiënten wordt een langduriger periode van post-operatieve observatie aanbevolen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van barbituraten, opioïden, tranquillizers, neuroleptica, alcohol, andere anaesthetica of stoffen met een remmend effect op het centraal zenuwstelsel, kan resulteren in een wederzijdse versterking van de remmende werking op de ademhaling en op het centraal zenuwstelsel.

Gelijktijdig gebruik van hoge doses sufentanil en N₂O kan leiden tot een daling van de bloeddruk, de hartfrequentie en het hartminuutvolume.

Het wordt in het algemeen aanbevolen om MAO-remmers niet te gebruiken gedurende 2 weken voorafgaand aan de anaesthesie.

Sufentanil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door het cytochroomoxydase CYP 3A4. Er zijn geen klinische waarnemingen van interacties gedaan. Experimentele gegevens suggereren echter dat CYP 3A4 - remmers zoals bijv. erythromycine, ketoconazol, itraconazol en ritonavir het metabolisme van sufentanil zodanig kunnen remmen dat een verlengde ademhalingsdepressie

zou kunnen resulteren. In het geval van een noodzakelijke gelijktijdige toediening moet de patiënt zorgvuldig worden bewaakt. Een dosisreductie van Sufentanil Narcomed® kan noodzakelijk zijn.

4.6. Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Sufentanil passeert de placenta en in de foetus van de rat worden plasmaspiegels bereikt welke 33% van de maximale waarden in het plasma van de moeder bedragen. In de vrouw passeert sufentanil snel de placenta en neemt de transfer rechtevenredig toe met de concentratie in het moederlijk plasma. Een verhouding tussen placentair veneus bloed en moederlijk veneus bloed van 0,81 werd vastgesteld. Effecten op de voortplanting in de rat en in het konijn (afgenomen vruchtbaarheid, embryotoxiciteit, foetotoxiciteit, toename van sterfte onder neonaten) werden alleen waargenomen bij doseringen welke toxisch bleken voor de ouderdieren. Teratogene effecten werden niet waargenomen.

Er zijn geen humane studies uitgevoerd om het effect van sufentanil op zwangerschap en borstvoeding vast te stellen.

Sufentanil moet niet worden toegediend gedurende zwangerschap en borstvoeding.

De borstvoeding kan worden hervat 24 uur na de anaesthesie.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Na de narcose met sufentanil moet de patiënt niet rijden of machines bedienen zolang als nodig wordt geacht door de behandelend arts. De patiënt moet onder begeleiding huiswaarts keren en dient geen alcoholische dranken te gebruiken.

4.8. Bijwerkingen

Typische opioïd-symptomen zoals ademhalingsdepressie, apnoea, spierrigiditeit (stijve borstkas), myoclonische bewegingen, hypotensie, bradycardie, misselijkheid, braken en duizeligheid. Incidenteel jeuk en pijn op de injectieplaats.

Andere minder frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn:

- laryngospasme
- allergische reacties en asystolie; als gevolg van het feit dat tijdens de narcose verschillende geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend is het bijzonder moeilijk om dergelijke reacties aan sufentanil toe te schrijven
- een heroptreden van postoperatieve ademhalingsdepressie is incidenteel waargenomen

4.9. Overdosering

Een overdosering kan resulteren in de versterking van zowel het farmacologisch effect als van de ongewenste effecten van het geneesmiddel. De klinische symptomen worden hoofdzakelijk gekenmerkt door ademhalingsdepressie die kan variëren van bradypnoea tot apnoea afhankelijk van de individuele gevoeligheid.

Behandeling

De toediening van zuurstof en ademhalingsondersteuning of kunstmatige beademing zijn aangewezen ter behandeling van hypoventilatie of apnoea. Een specifieke antagonist, zoals naloxon, kan worden gebruikt ter controle van de ademhalingsdepressie, deze behandeling kan echter niet dienen als vervanging van onmiddellijke symptomatische maatregelen. Omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan het effect van de antagonisten, kan het noodzakelijk

zijn om herhaalde doses van laatstgenoemde toe te dienen. Wanneer spierrigiditeit optreedt kan de toediening van een spierverslapper dienen ter ondersteuning van de ademhalingsupport of de kunstmatige beademing.

De patiënt moet zorgvuldig worden bewaakt teneinde de handhaving van een constante lichaamstemperatuur alsmede van het juiste niveau van de lichaamsvloeistoffen te waarborgen. Ernstige of langdurige hypotensie kan worden veroorzaakt door hypovolemie, welke kan worden behandeld met adequate volumesuppletie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. **Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep (ATC code): opioïde anaesthetica (N01AH03)

Sufentanil is een krachtig opioïd analgeticum en is een specifieke μ -agonist met een 7-10-voudig sterkere affiniteit voor de μ -receptor dan fentanyl. Het analgetisch effect van sufentanil is verscheidene malen groter dan dat van fentanyl en het bewerkstelligt een goede hemodynamische stabiliteit naast een gelijktijdige bevredigende zuurstoftoevoer naar het myocard.

Na intraveneuze toediening treedt het maximale effect binnen enkele minuten op. Belangrijke aspecten van de resultaten van farmacologisch onderzoek waren de cardiovasculaire stabiliteit, een EEG-respons analoog aan die op fentanyl; en het ontbreken van immunosuppressie, hemolyse of histamine vrijgifte. De mogelijkheid van bradycardie wordt verklaard door het effect op de centrale vagus kern, zoals dat ook wordt aangetroffen bij andere opioïden. Een toename van de hartfrequentie veroorzaakt door pancuronium wordt ofwel niet, of slechts licht onderdrukt door sufentanil.

Sufentanil heeft een ruime veiligheidsmarge. De LD_{50}/ED_{50} -ratio voor de lichtste graad van anaesthesie in de rat bedraagt 25.211 en is dus hoger dan die van fentanyl (277) of morfine (69,5). De beperkte accumulatie in en snelle eliminatie uit opslagcompartimenten resulteert in een snel herstel. De diepte van de analgesie is dosisafhankelijk en kan worden aangepast aan het niveau van de operatieve pijn.

Afhankelijk van de dosis en de snelheid van de injectie, kan sufentanil spierrigiditeit, euforie, miosis en bradycardie veroorzaken. Alle effecten van sufentanil kunnen onmiddellijk en compleet worden tenietgedaan door toediening van een antagonist zoals naloxon, nalorphine of levallorphan.

5.2. **Farmacokinetische eigenschappen**

Onderzoek van bloed- en serumconcentraties van sufentanil na intraveneuze doses van 250 - 1500 μ g leverde de volgende resultaten op.

De halfwaardetijden van de distributiefasen bedroegen 2,3 - 4,5 min. en 35 - 73 min. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 784 min. met een spreiding van 656 - 938 min. Het distributievolume in het centrale compartiment was 14,2 l en het distributievolume in steady-state was 344 l. De klaring bedroeg 914 ml/min. Als gevolg van beperkingen in de detectiemethode werd een significant kortere eliminatiehalfwaardetijd (240 min.) gevonden na toediening van een dosis van 250 μ g vergeleken met die welke werd gevonden na een dosis van 1500 μ g.

Het verval der plasmaconcentratie van een therapeutisch tot een subtherapeutisch niveau wordt bepaald door de halfwaardetijden in de distributiefasen en niet door de terminale halfwaardetijd

(4,1 uur na 250 µg en tot 10-16 uur na 500-1500 µg). Sufentanil vertoonde een lineaire farmacokinetiek in het onderzochte doseringsgebied.

Biotransformatie vond hoofdzakelijk plaats in de lever en in de darm. Ongeveer 80% van de toegediende dosis werd binnen 24 uur uitgescheiden, slechts 2% werd onveranderd uitgescheiden. Sufentanil is voor 92,5% gebonden aan plasmaeiwitten.

5.3. Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Acute toxische effecten zijn beschreven in sectie 4.9.

Subacute en chronische toxiciteit

Dagelijkse injecties van sufentanil gedurende 1 maand resulteerde in effecten welke typisch zijn voor narcotische analgetica. In honden werd ataxie, hypoxie, mydriasis en slaap waargenomen. Ratten vertoonden exophthalmia, spierrigiditeit en een verlies van de oprichtreflex. In alle species bleek een afname van de voedselconsumptie resulterend in gewichtsverlies. Dit laatste, in combinatie met een herhaalde dagelijkse afname van de fysieke activiteit, verklaart eveneens de specifieke toxische effecten.

Mutageniciteit/Carcinogeniciteit

De beschikbare onderzoeken naar mutageniciteit hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor potentiële mutageniciteit van sufentanil. Er zijn geen lange-termijn studies in dieren beschikbaar om de mogelijke carcinogeniciteit van sufentanil te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgen bij opslag

Geen speciale bewaartemperatuur.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

1 ml ampul (kleurloos Type-I glas)
5 ml ampul (kleurloos Type-I glas)
10 ml ampul (kleurloos Type- I glas)

Verpakkingsgrootten

5 ampullen van 1 ml
5 ampullen van 5 ml
5 ampullen van 10 ml

Ziekenhuisverpakkingen
25 (5x5) ampullen van 1 ml
25 (5x5) ampullen van 5 ml
50 (10x5) ampullen van 10 ml

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Achtergebleven hoeveelheden product moeten worden vernietigd.

De ampul en de oplossing moeten voor gebruik geïnspecteerd worden. Alleen gebruiken indien de oplossing helder, deeltjesvrij en kleurloos is en de ampul onbeschadigd is.

7. NAAM EN PERMANENT ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurocept International BV
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

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

In het register ingeschreven onder nummer RVG 25565.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / VERNIEUWING VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 december 2000
Vernieuwing vergunning d.d.: 10-08-01.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 20 november 2018