

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sufentanil-hameln 5 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie
Sufentanil-hameln 50 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sufentanil-hameln 5 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie

1 ml oplossing bevat

5,0 microgram sufentanil (overeenkomend met 7,5 microgram sufentanilcitraat)

Elke ampul met 2 ml oplossing bevat 10 microgram sufentanil (overeenkomend met 15 microgram sufentanilcitraat).

Elke ampul met 10 ml oplossing bevat 50 microgram sufentanil (overeenkomend met 75 microgram sufentanilcitraat).

Sufentanil-hameln 50 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie

1 ml oplossing bevat

50 microgram sufentanil (overeenkomend met 75 microgram sufentanilcitraat)

Elke ampul met 1 ml oplossing bevat 50 microgram sufentanil (overeenkomend met 75 microgram sufentanilcitraat).

Elke ampul met 5 ml oplossing bevat 250 microgram sufentanil (overeenkomend met 375 microgram sufentanilcitraat).

Elke ampul met 20 ml oplossing bevat 1000 microgram sufentanil (overeenkomend met 1500 microgram sufentanilcitraat).

Hulpstof met bekend effect:

Sufentanil-hameln oplossing voor injectie / infusie bevat 0,15 mmol (3,54 mg) natrium per ml oplossing.

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

Gebruik bij volwassenen

Intraveneuze toediening van sufentanil wordt toegepast bij de anesthesie gedurende alle chirurgische ingrepen bij patiënten met endotracheale intubatie, die mechanische beademing krijgen:

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

De epidurale toediening van sufentanil wordt gebruikt 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 kinderen

Intraveneuze toepassing van sufentanil is geïndiceerd voor pijnbestrijding tijdens inductie en/of onderhoud van een gebalanceerde algehele anesthesie bij kinderen ouder dan 1 maand.

Epiduraal gebruik van sufentanil 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

Sufentanil mag alleen toegediend worden 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 of onder diens leiding. 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 gewicht 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:

Intraveneuze toediening:

- 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 perfusie 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 perfusie 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 aangepast worden aan de behoeften van de individuele patiënt en de geplande resterende operatieduur.

- Dosering bij kinderen > 1 maand:

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

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

- Inductie van de 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 (zoals 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 oplaaddosis 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 aan 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:

Peroperatief zou een initiële dosis epiduraal kunnen toegediend worden: 10-15 ml bupivacaïne 0,25% plus 1 microgram sufentanil/ml.

In de postoperatieve fase dient een continu epidurale infusie van bupivacaïne 0,175% plus 1 microgram sufentanil/ml toegediend te worden als een 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 bevalling langs natuurlijke weg:

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 twee verdere injecties met deze combinatie worden toegediend. Een totale dosis van 30 microgram sufentanil mag niet worden overschreden.

- Dosering bij kinderen:

Sufentanil mag alleen epiduraal aan kinderen worden toegediend door anesthesiologen die specifiek zijn opgeleid in pediatrie 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 sufentanil worden gemonitord op tekenen van ademhalingsdepressie. Het epiduraal gebruik van sufentanil bij pediatrie patiënten is slechts in een beperkt aantal gevallen gedocumenteerd.

- Kinderen ouder dan 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 jonger dan 1 jaar:

De veiligheid en effectiviteit van sufentanil 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

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 producten aparte injectiespuiten worden gebruikt.

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

Wijze van toediening

Intraveneus of epiduraal gebruik.

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.
 - 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

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 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 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.

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 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.

Zoals het geval is voor andere opiaten, mag verwacht worden, dat pasgeborenen bijzonder gevoelig zijn voor de ademhalingsremmende werking van sufentanil. Bij baby's bestaan over de intraveneuze toediening van sufentanil slechts beperkte gerapporteerde gegevens. 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 sufentanil bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook de rubrieken 4.2 en 5.1). Alvorens sufentanil bij pasgeborenen en baby's te gebruiken moet het risico en de voordelen dus zorgvuldig worden afgewogen.

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

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-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.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kalmerende middelen zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen

Het gelijktijdig gebruik van opioiden 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 opioiden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op opioidoverdosering, ademhalingsdepressie en overlijden.

Andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel (CZS)

Geneesmiddelen zoals barbituraten, opioiden, 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 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.

Sufentanil passeert snel de placenta; 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 mogelijkheid van ademhalingsdepressie bij de pasgeborene 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 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.

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 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 en hem moet worden geadviseerd 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 $\geq 5\%$, 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 frequentie categorieën 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

	Soms:	Koude rillingen, hypothermie, verlaagde 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 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 (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 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 onderhouden. Indien hypotensie ernstig of persisterend is, dient te 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.

Pediatrische patiënten

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 met een leeftijd tussen 3 maanden en 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

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%.

Na epidurale toediening van 3-30 microgram sufentanil bij gezonde vrijwilligers of vrouwen, die op het punt staan te baren, zijn in het plasma zeer lage concentraties sufentanil gevonden. Sufentanil is ook gedetecteerd in umbilicaal bloed.

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%.

Pediatische 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 pediatische 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 een 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 µ/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)
Neonaten (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 j)	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.

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 $0,08 \pm 0,01$ en $0,10 \pm 0,01$ 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. 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 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

Natriumchloride, citroenzuur-monohydraat, water voor injecties.

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.

Houdbaarheid na verdunnen:

Het verdunde product (zie rubriek 6.6) is bij 20 – 25 °C fysisch-chemisch stabiel gedurende 72 uur.

Uit microbiologisch oogpunt dient het product echter meteen na verdunnen te worden gebruikt. Indien dit niet gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de aan te houden gebruikstermijn en –conditie. Deze dient normalerwijze echter nooit langer te zijn dan 24 uur bij 2 – 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

De ampullen 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

Ampul (kleurloos glas, type I)

Sufentanil-hameln 5 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie

Originele verpakking van 5 ampullen met elk 2 ml oplossing

Originele verpakking van 10 ampullen met elk 2 ml oplossing

Originele verpakking van 5 ampullen met elk 10 ml oplossing

Originele verpakking van 10 ampullen met elk 10 ml oplossing

Sufentanil-hameln 50 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie

Originele verpakking van 5 ampullen met elk 1 ml oplossing

Originele verpakking van 10 ampullen met elk 1 ml oplossing

Originele verpakking van 5 ampullen met elk 5 ml oplossing

Originele verpakking van 10 ampullen met elk 5 ml oplossing

Originele verpakking van 5 ampullen met elk 20 ml oplossing

Originele verpakking van 10 ampullen met elk 20 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

Het product moet voor toediening visueel worden onderzocht op vreemde deeltjes, beschadiging van de ampul of andere zichtbare afwijkingen. De oplossing moet worden weggegooid als enige van bovenvermelde gebreken is waargenomen.

Het product kan worden gemengd met de volgende oplossingen voor infusie: Ringer-lactaatoplossing, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), glucose 50 mg/ml (5%).

Voor epidurale toediening 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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

Sufentanil-hameln 5 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie: RVG 26151
Sufentanil-hameln 50 microgram/ml, oplossing voor injectie / infusie: RVG 26152

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 2001
Datum van laatste verlenging: 15 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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