

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SUFENTA 5 microgram/ml (mcg/ml) oplossing voor injectie
SUFENTA FORTE 50 microgram/ml (mcg/ml) oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SUFENTA:

7,5 mcg/ml sufentanilcitraat gelijkwaardig aan 5 mcg/ml sufentanil

SUFENTA FORTE:

75 mcg/ml sufentanilcitraat gelijkwaardig aan 50 mcg/ml sufentanil

Hulpstof met bekend effect: SUFENTA en SUFENTA FORTE bevatten 9 mg natriumchloride per ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intraveneuze toediening bij volwassenen:

SUFENTA (FORTE) is een anesthesie-analgeticum, dat aangewezen is bij alle technieken waarbij de analgesie ofwel gedeeltelijk ofwel geheel door middel van een centraal analgeticum dient te worden bekomen.

Epidurale toediening bij volwassenen:

De epidurale toediening van SUFENTA (FORTE) is aangewezen:

- bij de postoperatieve behandeling van pijn na algemene chirurgische ingrepen, orthopedische ingrepen of chirurgische ingrepen ter hoogte van de thorax en na een keizersnede;

- als analgetisch adjuvans, samen met epiduraal bupivacaïne, tijdens de weeën en vaginale baring.

PEDIATRISCHE PATIENTEN

Intraveneus SUFENTA (FORTE) is geïndiceerd als analgeticum voor gebruik tijdens de inleiding en/of het in stand houden van een evenwichtige algemene anesthesie bij kinderen ouder dan 1 maand.

Epiduraal SUFENTA (FORTE) is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen van 1 jaar en ouder voor de postoperatieve behandeling van pijn na algemene chirurgie, thorax- of orthopedische procedures.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosis en de frequentie van de toedieningen moeten individueel bepaald worden en hangen af van de leeftijd, het lichaamsgewicht, de fysieke toestand en de onderliggende pathologische toestand van de patiënt, het gebruik van andere geneesmiddelen, de operatie (pijn niveau) en het type van de anesthesie. Bij de bepaling van aanvullende doses moet rekening gehouden worden met het effect van de startdosis.

Intraveneuze toediening

Ter voorkoming van bradycardie is het aanbevolen om een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum toe te dienen vlak voor inductie. Droperidol kan toegediend worden om misselijkheid en braken te voorkomen.

- Adjuvant gebruik als analgeticum

Bij patiënten die algemene chirurgie ondergaan, bieden dosissen SUFENTA (FORTE) van 0,5-5 mcg/kg een zeer sterke analgesie, waarbij de sympathische reactie op de chirurgische stimulatie wordt verminderd en de cardiovasculaire stabiliteit behouden blijft. De duur van de activiteit is dosisafhankelijk. Een dosis van 0,5 mcg/kg kan naar verwachting 50 minuten actief blijven. Aanvullende doses van 10-25 mcg moeten individueel worden aangepast aan de behoeften van elke patiënt en aan de geschatte resterende duur van de ingreep.

- Gebruik als anestheticum

Indien gebruikt bij doses van ≥ 8 mcg/kg, induceert SUFENTA (FORTE) anesthesie en onderhoudt het een dosisafhankelijke diepe analgesie zonder dat aanvullende anesthetica gebruikt hoeven te worden. Bovendien worden de sympathische en hormonale reacties op chirurgische stimuli afgezwakt.

Aanvullende doses van 25-50 mcg volstaan over het algemeen om cardiovasculaire stabiliteit te behouden tijdens anesthesie.

Een reductie van de dosering kan nodig zijn in de volgende situaties en indien spontane ademhaling gewenst is:

- bij patiënten die reeds een medicatie toegediend kregen met een respiratoir depressieve werking (b.v. morfineachtigen in de premedicatie, ademhalingsdeprimerende sedativa of hypnotica in de premedicatie of tijdens de anesthesie);
- bij patiënten met longaandoeningen of een verminderde respiratoire reserve;
- bij oudere of verzwakte patiënten;
- bij lever- en nierinsufficiëntie.

De individuele gevoeligheid, de comedicatie of de graad van insufficiëntie zullen uiteraard bepalend zijn voor de toe te dienen dosis: men kan starten met een halve dosis en de dosis SUFENTA (FORTE) aanpassen aan de hand van de klinische ademhalingsparameters.

Een aanpassing van de dosering kan afhangen van:

- de bekomen analgesie (bloeddrukstijging, zweten of andere stressreacties);

- voorafgaand gebruik of abusief gebruik van opiaten kan een verhoging van de dosis noodzakelijk maken;
- de techniek: de inhibitie van stressreacties kan doses vereisen van 1 tot 10 mcg/kg;
- de sterke binding van sufentanil aan α_1 -zuur glycoproteïne in het bloed: die proteïnen bereiken hoge concentraties in geval van zware stress, zoals bij infecties en traumata. Dergelijke toestanden kunnen hogere doses sufentanil vereisen.

N.B.: Bij anesthesieën waarbij van een infuus van SUFENTA of SUFENTA FORTE gebruik wordt gemaakt, kan, indien de analgetische nood het toelaat, met het infuus gestopt worden vanaf een zekere tijd (circa 20 minuten) vóór het einde van de anesthesie om de morfinomimetische nawerkingen tot een minimum te herleiden.

Epidurale toediening

Vooraleer SUFENTA (FORTE) te injecteren, moet de correcte positie van de naald of de catheter in de epidurale ruimte worden geverifieerd.

- Bij de postoperatieve behandeling van pijn:

Een initiële dosis van 30 tot 50 mcg geeft voldoende pijnstilling gedurende een periode van 4 tot 6 uur. Additionele bolussen van 25 mcg kunnen worden toegediend bij afnemende analgesie. Indien de behandelende arts het gelijktijdig toedienen van een lokaal anestheticum zoals bupivacaïne aangewezen acht, kan een dosisverlaging van epiduraal sufentanil overwogen worden.

- Als analgetisch adjuvans tijdens de weeën en vaginale baring:

Het toevoegen van 10 mcg sufentanil aan epiduraal bupivacaïne (0,125-0,250 %) resulteert in een langere duur en een betere kwaliteit van de analgesie. Indien nodig, mogen twee opeenvolgende injecties van de combinatie worden toegediend. Er wordt aanbevolen de totale dosis van 30 mcg sufentanil niet te overschrijden en een tijdsinterval van minstens 30 minuten tussen de laatste inspuiting van sufentanil en de verwachte baring te respecteren.

PEDIATRISCHE PATIENTEN

Intraveneuze toediening:

Vanwege de grote variabiliteit van de farmacokinetische parameters bij pasgeborenen kunnen geen betrouwbare aanbevelingen voor de dosering worden gegeven. Zie ook rubrieken 4.4 en 5.2.

Kinderen > 1 maand

Premedicatie met een anticholinergicum zoals atropine is aanbevolen voor alle doses tenzij gecontra-indiceerd.

Inleiding van de anesthesie

SUFENTA(FORTE) kan worden toegediend als een trage bolusinjectie van 0,2 tot 0,5 mcg/kg over 30 seconden of langer in combinatie met een anesthetisch inductiemiddel. Voor grote ingrepen (bijv. hartchirurgie) kunnen doses tot 1 mcg/kg worden toegediend.

Onderhoud van de anesthesie bij beademde patiënten

SUFENTA(FORTE) kan worden toegediend als onderdeel van een evenwichtige anesthesie. De dosering is afhankelijk van de dosis gelijktijdig toegediende anesthetica, het type en de duur van de chirurgie. Een initiële dosis van 0,3 tot 2 mcg/kg toegediend als trage bolusinjectie over ten minste 30 seconden kan zo nodig worden gevolgd door aanvullende bolussen van 0,1 tot 1 mcg/kg, tot een totaal maximum van 5 mcg/kg bij hartchirurgie.

Epidurale toediening:

SUFENTA (FORTE) mag alleen epiduraal worden toegediend aan kinderen door anesthesisten die specifiek zijn opgeleid in pediatrie anesthesie en de behandeling van respiratoire depressieve effecten van opiaten. Er moet geschikte reanimatieapparatuur, met voorzieningen om de luchtweg open te houden en een opiaatantagonist, voorhanden zijn.

Pediatrie patiënten moeten worden bewaakt voor tekenen van ademhalingsdepressie gedurende ten minste 2 uur na epidurale toediening van SUFENTA (FORTE).

Het gebruik van epiduraal SUFENTA(FORTE) bij pediatrie patiënten is slechts gedocumenteerd in een beperkt aantal gevallen.

Kinderen vanaf 1 jaar:

Een enkelvoudige bolus van 0,25 tot 0,75 mcg/kg SUFENTA (FORTE) intra-operatief toegediend geeft pijnverlichting gedurende een periode van 1 tot 12 uur. De duur van de doeltreffende analgesie wordt beïnvloed door de chirurgische procedure en het gelijktijdig gebruik van epiduraal toegediende lokale amide anesthetica.

Kinderen < 1 jaar:

De veiligheid en doeltreffendheid van SUFENTA (FORTE) bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1)

De momenteel beschikbare gegevens voor kinderen ouder dan 3 maanden worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen aanbeveling worden gedaan voor de dosering.

Voor pasgeborenen en baby's jonger dan 3 maanden zijn geen gegevens beschikbaar.

Compatibiliteit:

Indien gewenst, kunnen SUFENTA en SUFENTA FORTE verdund worden met een oplossing van natriumchloride of glucose voor intraveneuze perfusie. Deze verdunningen zijn verenigbaar met plasticen perfusiesets en moeten binnen de 24 uren na bereiding worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere morfinomimetica.

Intraveneus gebruik:

Het gebruik van SUFENTA (FORTE) buiten de anesthesie en in afwezigheid van een degelijk uitgeruste anesthesiedienst (reanimatieapparatuur, antidota) is gecontraïndiceerd.

IV gebruik tijdens de weeën of vóór het afklemmen van de navelstreng tijdens keizersnede is gecontraïndiceerd wegens het risico tot optreden van ademhalingsdepressie bij de pasgeborene. Dit is in tegenstelling tot het epidurale gebruik tijdens de weeën, waarbij dosissen sufentanil tot 30 mcg geen invloed hebben op de toestand van de moeder of de pasgeborene (zie rubriek 4.6).

Epiduraal gebruik:

Net zoals andere opiumderivaten die epiduraal worden aangewend, mag sufentanil epiduraal niet worden toegediend in geval van ernstige bloeding, shock, septicemie, infectie op de plaats van injectie, stoornissen van de hemostase zoals trombocytopenie en coagulopathie, bij gebruik van anticoagulantia, in combinatie met geneesmiddelen of bij medische omstandigheden die zelf een contra-indicatie zijn voor epidurale toediening.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

SUFENTA en SUFENTA FORTE vallen onder de bepalingen van de wet op verdovende middelen.

Zoals met alle krachtige morfineachtige analgetica gaat een sterk analgetisch effect van SUFENTA (FORTE) gepaard met een relatief diepe ademhalingsdepressie. Deze ademhalingsdepressie is dosisafhankelijk en kan worden opgeheven door specifieke antagonist, zoals naloxon (zie rubriek 4.9). Een herhaling van de dosis van naloxon kan nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werkingsduur van de opioïd antagonist. Na toediening van hoge dosissen tijdens de anesthesie (diepe analgesie) kan de ademhalingsdepressie tijdens de postoperatieve fase persisteren of zelfs heroptreden indien sufentanil intraveneus werd toegediend. Daarom moet de patiënt nauwgezet worden bewaakt.

Als algemene regel geldt dat men steeds een antidotum en reanimatie-apparaat bij de hand moet hebben, wanneer SUFENTA (FORTE) wordt gebruikt.

Het toepassen van hyperventilatie tijdens de anesthesie kan bij de patiënt de respons op CO₂ beïnvloeden met gevolgen voor de postoperatieve ademhaling.

Eventuele spierrigiditeit, die een intubatie zou kunnen bemoeilijken, kan opgeheven worden door SUFENTA (FORTE) traag in te spuiten (IV) (normaalgesproken afdoende voor lagere doseringen), premedicatie met benzodiazepines en het toedienen van spierverslappende medicatie (b.v. succinylcholine of niet-depolariserende spierrelaxantia).

Niet-epileptische myoclonieën kunnen zich voordoen.

Bradycardie en mogelijke hartstilstand kunnen zich voordoen in omstandigheden waarbij de patiënt een onvoldoende dosis anticholinergica kreeg toegediend of wanneer sufentanil tegelijk wordt toegediend met niet-vagolytische spierrelaxantia of andere bradycardiserende middelen zoals propofol worden gebruikt. Bradycardie kan met atropine behandeld worden. Om bradycardie te voorkomen, is het aangewezen om juist voor de inductie een kleine intraveneuze dosis van een anticholinergicum toe te dienen.

Opiaten kunnen vooral bij hypovolemische patiënten hypotensie veroorzaken. Aangepaste maatregelen zijn vereist om de bloeddruk stabiel te houden.

Het snel toedienen van een bolusinjectie met opiaten moet worden vermeden bij patiënten met een verstoord intracerebraal aanpassingsvermogen; bij die patiënten is een voorbijgaande daling van de gemiddelde arteriële druk occasioneel gepaard gegaan met een kortdurende daling van de cerebrale perfusiedruk.

Het wordt aanbevolen de dosis te verminderen bij ouderen en verzwakte patiënten. Voorzichtige titratie van opioïden is geboden bij patiënten met niet-gecontroleerde hypothyreoïdie, schedel- en hersentrauma's en situaties waarbij een verhoogde intracraniale druk bestaat, adrenocorticoïde insufficiëntie, nier- of leverinsufficiëntie, longlijden of verminderde respiratoire reserve (o.a. bestaande respiratoire depressie door andere medicatie en chronisch obstructief longlijden), cor pulmonale, prostaathypertrofie, acuut alcoholisme of wanneer de patiënt andere stoffen inneemt die centraal deprimerend werken (b.v. barbituraten, halogeengassen, benzodiazepines enz.). Bij die patiënten is ook een verlengde postoperatieve controle vereist.

Het is mogelijk dat patiënten die chronisch met opioïden worden behandeld of verslaafd zijn aan opioïden enerzijds, hogere doses nodig hebben. Anderzijds moet men maatregelen nemen om abstinentieverschijnselen in de directe postoperatieve fase te voorkomen.

Om de morfinomimetische nawerkingen tot een minimum te herleiden of te vermijden, kan men, indien mogelijk, een eventueel peroperatief SUFENTA- of SUFENTA FORTE-infuus stopzetten vanaf een zekere tijd (b.v. 20 minuten) voor het einde van de anesthesie. Bij het gebruik van hoge doses kan geassisteerde ademhaling nog gedurende meerdere uren na de anesthesie noodzakelijk zijn.

Bij epidurale toediening is voorzichtigheid geboden in geval van ademhalingsdepressie, andere vormen van een verminderde respiratoire functie en bij tekenen van foetaal lijden ("foetal distress"). De patiënt moet nauwgezet worden geobserveerd gedurende minstens 1 uur na elke toediening omwille van het verhoogde risico op vroegtijdige ademhalingsdepressie.

Pediatrische patiënten

Vanwege de grote variabiliteit van de farmacokinetische parameters bij pasgeborenen is er een risico op over- of onderdosering van INTRAVENEUS SUFENTA (FORTE) in de periode kort na de geboorte (zie ook rubrieken 4.2 en 5.2).

De veiligheid en doeltreffendheid van EPIDURAAL SUFENTA (FORTE) bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie ook rubrieken 4.2 en 5.1)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Met andere centraal deprimerende geneesmiddelen: sommige substanties, zoals barbituraten, benzodiazepines, neuroleptica, halogeengassen, tricyclische antidepressiva en andere niet-selectieve centraal deprimerende substanties (b.v. alcohol), kunnen de ademhalingsdepressieve activiteit van de opiaten (ook van sufentanil) versterken. Dat

gebeurt via verschillende mogelijke mechanismen: door interacties op het metabolisme, op de activiteit ter hoogte van de receptor of door een intrinsieke additieve activiteit. In geval van gelijktijdige toediening kan een lagere dosering van sufentanil nodig zijn. Omgekeerd moet ook na de toediening van sufentanil de dosering van zulke geneesmiddelen worden verlaagd.

Bij enkele patiënten waarbij de anesthesie werd ingeleid en die vooraf midazolam of lorazepam namen werd een uitgesproken hypotensie gezien die vrij plots optreedt. Uit de voorlopige resultaten blijkt dat midazolam eveneens de doeltreffendheid van sufentanil kan verminderen.

- *Met andere geneesmiddelen:* sufentanil wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het cytochroom P450 3A4. *In vivo* wordt er evenwel geen inhibitie waargenomen door erythromycine, een gekende inhibitor van het cytochroom P450 3A4. Alhoewel er geen klinische gegevens voorhanden zijn, suggereren *in vitro* gegevens dat andere sterke inhibitoren van het cytochroom P450 3A4 (zoals ketoconazole, itraconazole, ritonavir) het metabolisme van sufentanil kunnen inhiberen. Dit kan het risico op verlengde of uitgestelde respiratoire depressie verhogen. Simultaan gebruik van dergelijke geneesmiddelen en sufentanil vereist een nauwgezette opvolging en observatie van de patiënt; het kan in het bijzonder nodig zijn om de dosis sufentanil te verlagen. Bij gelijktijdige toediening van propofol kan ernstige bradycardie optreden.

- *Met MAO-remmers:* de MAO-remmers zouden ook de enzymen onderdrukken die centraal werkende substanties (sedativa, antihistaminica, opiaten enz.) metaboliseren. Ten gevolge daarvan kan, wat sufentanil betreft, een intenser en langduriger effect (ademhalingsdepressie inbegrepen) voorkomen. Een behandeling met MAO-remmers dient derhalve 14 dagen vóór een anesthesie waarbij een opiaat (dus ook sufentanil) moet worden toegediend, stop gezet te worden.

Belangrijke ongewenste effecten zijn reeds opgetreden tijdens de toediening van anesthetica bij bepaalde patiënten die behandeld werden met MAO-remmers. Bijgevolg dienen alle patiënten op MAO-remmers bij wie een toediening van anesthetica, met inbegrip van sufentanil, wordt overwogen, beschouwd te worden als risicopatiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Intraveneuze toediening:

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het intraveneus gebruik van sufentanil bij zwangere vrouwen.

De veiligheid van intraveneus toegediend sufentanil tijdens de zwangerschap bij de mens werd niet vastgesteld, hoewel dieronderzoek niet duidt op bijzondere risico's wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Net als met andere geneesmiddelen moet het risico afgewogen worden tegen de mogelijke voordelen voor de patiënt.

Intraveneus gebruik van sufentanil tijdens de weeën of vóór het afklemmen van de navelstreng tijdens keizersnede is gecontra-indiceerd wegens het risico tot optreden van ademhalingsdepressie bij de pasgeborene. Indien sufentanil toch gebruikt wordt, zelfs verschillende uren voor de bevalling, dient men steeds een antidotum voor het kind bij de hand te hebben.

Epidurale toediening tijdens de bevalling:

Epidurale toediening van SUFENTA (FORTE) is aangewezen voor de behandeling van pijn tijdens de keizersnede en als aanvullend analgeticum voor epiduraal bupivacaïne tijdens de weeën en bevalling. Gecontroleerde klinische studies tijdens de weeën

hebben aangetoond dat sufentanil, samen toegediend met epiduraal bupivacaïne in een totale dosis tot 30 mcg, geen nadelige invloed heeft op de moeder of op de pasgeborene. Sufentanil gaat doorheen de placenta. Na epidurale toediening van een totale dosis van niet meer dan 30 mcg werden in de umbilicale vene gemiddelde plasmaconcentraties van 0,016 ng/ml genoteerd.

Er moet altijd een antidotum voor het kind beschikbaar zijn.

Borstvoeding

Sufentanil wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar het effect op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van met sufentanil behandelde moeders is niet bekend.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met SUFENTA (FORTE) 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.

Voorzichtigheid is geboden wanneer SUFENTA (FORTE) wordt toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van sufentanil op de vruchtbaarheid. Preklinische studies waarbij vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestaties werden getest bij de rat duiden op geen bijzondere risico's bij dosisconcentraties tot 80-100 mcg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

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

Slechts voldoende tijd na het toedienen van sufentanil zal het besturen van voertuigen of het gebruik van machines overwogen worden. De sterk verschillende individuele reacties en de toegediende doses zullen daarbij bepalend zijn. Wachttijden van 2 tot 5 uur voor doses van 1 tot 3 ml SUFENTA (of 0,1 tot 0,3 ml SUFENTA FORTE) en van 6 tot 48 uur voor hogere doses kunnen nodig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Gegevens uit klinische studies

De veiligheid van sufentanil werd geëvalueerd bij 650 met sufentanil behandelde patiënten die deelnamen aan 6 klinische studies. Hiervan namen 78 patiënten deel aan 2 studies met intraveneus toegediend sufentanil als anaestheticum voor de inductie en het onderhoud van de anesthesie bij deelnemers die belangrijke chirurgische ingrepen moesten ondergaan (coronaire bypass of openhartchirurgie). De overige 572 deelnemers namen deel aan 4 studies met epiduraal toegediend sufentanil als postoperatief analgeticum of als een analgeticum in combinatie met epiduraal bupivacaïne tijdens de weeën en de vaginale bevalling. Deze deelnemers kregen ten minste 1 dosis sufentanil waarvoor veiligheidsgegevens werden gerapporteerd. Op basis van de samengevoegde veiligheidsgegevens van deze klinische studies, waren de meest frequent gemelde (incidentie $\geq 5\%$) bijwerkingen (incidentie in %): sedatie (19,5%); pruritus (15,2%); misselijkheid (9,8%) en braken (5,7%).

Samenvatting van de Productkenmerken

De volgende tabel toont bijwerkingen die gemeld werden bij het gebruik van sufentanil in klinische studies of bij post-marketing ervaring, met inbegrip van de hogergemelde bijwerkingen. De gebruikte frequentie categorieën zijn gebaseerd op de volgende conventie:

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 ($< 1/10.000$); en onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem / Orgaanklasse	Bijwerkingen				
	Frequentie categorie				
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid		Anafylactische shock, Anafylactische reactie, Anafylactoïde reactie
Psychiatrische stoornissen			Apathie, Nervositeit		
Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie	Neonatale tremor, Duizeligheid, Hoofdpijn	Ataxie, Neonatale dyskinesie, Dystonie, Hyperreflexie, Hypertonie, Neonatale hypokinesie, Slaperigheid		Coma, Convulsies, Onvrijwillige spiercontracties
Oogaandoeningen			Gezichtsstoornissen		Miosis
Hartaandoeningen		Tachycardie	Atrioventriculair blok, Cyanose, Bradycardie, Aritmie		Hartstilstand
Bloedvataandoeningen		Hypertensie, Hypotensie, Bleekheid			Shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neonatale cyanose	Bronchospasme, Hypoventilatie, Dysfonie, Hoest, Hikken, Ademhalingsmoeilijkheden		Ademhalingsstilstand, Apneu, Ademhalingsonderdrukking, Longoedeem, Laryngospasme
Maagdarmstelselaandoeningen		Braken, Misselijkheid			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk	Huidverkleuring	Allergische dermatitis, Hyperhidrose, Huiduitslag, Neonatale huiduitslag, Droge huid		Erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spiertrekkingen	Rugpijn, Neonatale hypotonie, Spierrigiditeit		Spierspasmen

Samenvatting van de Productkenmerken

Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie, Urinaire incontinentie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Koorts	Hypothermie, Rillingen, Reacties op de injectieplaats, Pijn op de injectieplaats, Pijn	
Onderzoeken			Afwijkend electrocardiogram, Gedaalde lichaamstemperatuur, Gestegen lichaamstemperatuur	

Pediatrische patiënten

Er wordt verwacht dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen gelijk zal zijn 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be).

4.9 Overdosering

Aanwijzingen en symptomen:

Overdosering van sufentanil uit zich door een verlenging van de farmacologische effecten. Afhankelijk van de individuele gevoeligheid zal het klinisch beeld in de eerste plaats bepaald worden door de ademhalingsdepressie, variërend van bradypnoe tot apneu. De dosis vanaf dewelke klinisch een belangrijke ademhalingsdepressie kan optreden, bedraagt voor volwassenen 3 tot 4 ml SUFENTA (of 0,3 tot 0,4 ml SUFENTA FORTE) en voor kinderen 0,20 tot 0,30 mcg/kg.

Behandeling:

Bij hypoventilatie of apneu moet zuurstof worden toegediend en moet de ademhaling worden ondersteund. Het toedienen van een antagonist is noodzakelijk bij ademhalingsdepressie (0,4 mg naloxon). Dit sluit het nemen van meer directe tegenmaatregelen niet uit. Bijkomende doses van naloxon kunnen nodig zijn (0,4 mg naloxon indien nodig te herhalen, om de 2 tot 3 minuten) omdat de ademhalingsdepressie langer kan duren dan de werking van de antagonist. Als de ademhalingsdepressie gepaard gaat met spierstijfheid, kan een IV spierrelaxans nodig zijn om de ventilatietechnieken te vergemakkelijken. De patiënt moet van dichtbij worden gevolgd. De lichaamstemperatuur moet behouden blijven en de vochttoevoer moet toereikend zijn. Bij ernstige of aanhoudende hypotensie moet de mogelijkheid van hypovolemie worden overwogen en moet desnoods aanvullend parenterale vochttoediening worden verstrekt. N.B.: Sterke miosis is een pathognomonisch teken van overdosering. Bij langdurige hypoxie slaat miosis om in mydriasis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ANESTHETICA, ALGEMEEN, Opioid anestetica, ATC-code: N01A H03

Analgesie:

SUFENTA (FORTE) is een opiaat of centraal analgeticum, dat behoort tot de 4-anilinopiperidines. De zeer krachtige analgetische werking (± 625 maal krachtiger dan morfine; bij dierproeven (rat): 1 mg morfine = 0,0016 mg sufentanil) berust op een interactie met de opiaatreceptoren.

Inhibitie van stressreacties:

De brede veiligheidsmarge van sufentanil (bij dierproeven (rat) : letale dosis/effectieve dosis = 25211) maakt het mogelijk het mechanisme te inhiberen dat ter hoogte van de thalamus en hypothalamus de reacties van het lichaam op pijn en "stress" induceert. Zo is een dosis van 0,1 tot 1 mcg/kg (1,5 tot 15 ml/volw. SUFENTA IV) in staat de pijnsensatie te neutraliseren, maar

is 1 tot 10 mcg/kg (15 tot 150 ml/volv. SUFENTA IV) nodig om een min of meer volledige inhibitie te bekomen van overmatige reactionele stijgingen van ACTH, oxytocine, antidiuretisch hormoon, prolactine, cortisol, aldosteron, catecholaminen, glucagon, thyroxine, renine e.a. en van dalingen van o.a. insuline en testosteron. Daarbij blijkt dat sufentanil de intra-operatieve hormonale stressreacties beter blokkeert dan fentanyl.

Ademhalingsdepressie:

De ademhalingsonderdrukkende activiteit bestaat uit een daling van de ademhalingsfrequentie en de gevoeligheid voor CO₂. Het ademminuutvolume wordt zelden klinisch belangrijk verminderd na toediening van maximum ± 0,2 mcg/kg (= 3 ml/70 kg lichaamsgewicht SUFENTA of 0,3 ml/70 kg lichaamsgewicht SUFENTA FORTE). Die dosis is een gemiddelde en kan individueel verschillen. De dosisverhouding tussen analgesie en ademhalingsdepressie is vergelijkbaar met die van fentanyl. Naarmate de doses belangrijker worden, kan een diepere en langdurigere ademhalingsdepressie optreden.

Miosis:

Voor dit effect wordt geen tolerantie beschreven. Het kan dus steeds gelden als een pathognomonisch teken van de impregnatie van sufentanil.

Nausea en braken:

Door prikkeling van de chemoreceptor-triggerzone kunnen nausea en braken uitgelokt worden. Bij hogere doses blijkt een anti-emetisch effect te bestaan als gevolg van het snel bezetten van de receptoren ter hoogte van het braakcentrum door het sterk lipofiele sufentanil. Zo voorkomt 0,3 mcg/kg sufentanil (IV) de maagrelaxatie en het braken die worden uitgelokt door 0,1 mg/kg apomorfine (IV) bij de hond.

Andere centrale effecten:

Bij relatief hoge doses (anesthesie) kan spierstijfheid optreden, waarschijnlijk als gevolg van de werking ter hoogte van de substantia nigra en het corpus striatum. Het voorkomen ervan is afhankelijk van de dosis en de snelheid van inspuiten. Zo kan het snel intraveneus toedienen van ± 25 mcg sufentanil spierrigiditeit veroorzaken. De hypnotische activiteit kan door EEG-veranderingen aangetoond worden. De euforiserende en hoestonderdrukkende werking van SUFENTA (FORTE) zijn weinig relevant.

Gastro-intestinale effecten:

Die zijn samen te vatten in een daling van de propulsieve motiliteit, een secretievermindering en een verhoging van de tonus (gaande tot spasmen) van de sfincters van het maag-darmkanaal.

Cardiovasculaire effecten:

Een vermoedelijk vagale (cholinergische) activiteit bij lage doses veroorzaakt een lichte bradycardie en een lichte vermindering van de systemische vasculaire weerstand, zonder dat een significante bloeddrukdaling optreedt.

De cardiovasculaire stabiliteit is voorts het gevolg van minieme effecten op de cardiale "voorbelaasting", "hartdebit" en myocard O₂-consumptie. Directe effecten op de hartspierfunctie werden niet waargenomen. Sufentanil maakt geen histamine vrij (in tegenstelling tot morfine en pethidine).

Pediatrische patiënten

EPIDURALE TOEDIENING

De gemiddelde start en duur van de analgesie waren respectievelijk $3,0 \pm 0,3$ en 198 ± 19 minuten na epidurale toediening van 0,75 mcg/kg sufentanil aan 15 kinderen van 4 tot 12 jaar. Epiduraal sufentanil is toegediend aan slechts een beperkt aantal kinderen van 3 maanden tot 1 jaar als een enkelvoudige bolus van 0,25 tot 0,75 mcg/kg voor postoperatieve pijncontrole. Bij kinderen ouder dan 3 maanden gaf een epidurale bolusdosis van 0,1 mcg/kg sufentanil gevolgd door een epiduraal infuus van 0,03 tot 0,3 mcg/kg/uur gecombineerd met een lokaal amide anestheticum doeltreffende postoperatieve analgesie tot 72 uur bij patiënten na subumbilicale chirurgie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Sufentanil is een synthetisch opiaat met μ -agonistische farmacologische effecten.

Distributie

SUFENTA (FORTE), intraveneus toegediend, vertoont een nagenoeg onmiddellijk effect. Een maximale analgesie bij de aangegeven dosis wordt bereikt na 8 minuten (bij morfine na 30 minuten).

In studies met intraveneuze toedieningen van doseringen tussen 250 en 1500 mcg, die een verlengde meetbaarheid van de terminale fase toelaten, werden opeenvolgende distributie halfwaardetijden gevonden van 2,3-4,5 minuten en 35-73 minuten en terminale halfwaardetijden van 4,1 uur na 250 mcg en 10-16 uur na 500-1500 mcg. Mede door zijn sterk lipofiele karakter ($pK_a = 8,01$) vertoont sufentanil een groot distributievolume (een distributievolume in het centraal compartiment (V_c) van 14,2 L en een totaal distributievolume bij steady-state (V_{dss}) van 344 L). Bij acidose wordt meer sufentanil vrijgemaakt. 80% van de actieve stof in het plasma bevindt er zich in geïoniseerde vorm.

De afname van therapeutische plasmawaarden naar niet-klinisch relevante plasmawaarden worden bepaald door de distributie halfwaardetijd en niet door de terminale halfwaardetijd. Sufentanil concentraties in het plasma stijgen proportioneel met de toegediende dosis.

SUFENTA (FORTE), epiduraal toegediend, vertoont een snel optredende spinale analgesie na 5 tot 10 minuten, die doorgaans 4 tot 6 uur aanhoudt. Piek-plasmaconcentraties worden bereikt binnen 10 minuten en liggen 4 tot 6 keer lager dan die die worden gemeten na intraveneuze toediening. De toevoeging van adrenaline (50-75 mcg) reduceert de initiële snelle resorptie met 25 tot 50%.

Sufentanil is voor ongeveer 92,5% aan plasma-eiwitten gebonden.

Metabolisme

De lever en de dunne darm zijn de belangrijkste plaatsen van biotransformatie. Sufentanil wordt hoofdzakelijk via het humane enzym cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd. De metabolieten worden voor ongeveer 68 % via de gal uitgescheiden.

Eliminatie

Sufentanil wordt snel uitgescheiden. De gemiddelde (spreiding) terminale eliminatiehalveringstijd van sufentanil is 784 (656-938) minuten. Wegens de detectiegrenzen van de test was de eliminatiehalveringstijd van sufentanil significant korter (240 min) na de dosis van 250 mcg dan na de dosis van 1500 mcg. De plasmaklaring is 917 ml/min. Ongeveer 80% van de toegediende dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden en slechts 2% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een cirrose is het distributievolume licht verhoogd en de totale klaring licht gedaald in vergelijking met controlepatiënten. Dit leidt tot een significante verlenging van de halveringstijd met ongeveer 30%, waarvoor een langere periode van postoperatief toezicht vereist was (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten behandeld met dialyse en met een niertransplantatie zijn het distributievolume bij steady state, de totale klaring en de terminale eliminatiehalveringstijd niet verschillend in vergelijking met gezonde controlepersonen. In deze populatie is de vrije fractie van sufentanil niet verschillend in vergelijking met gezonde patiënten.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische informatie bij kinderen is beperkt.

INTRAVENEUZE TOEDIENING

De binding aan plasma-eiwitten is lager bij kinderen dan bij volwassenen en neemt toe met de leeftijd. Bij pasgeborenen is sufentanil voor ongeveer 80,5% aan eiwitten gebonden, vergeleken met 88,5% bij baby's en 91,9% bij kinderen en 92,5% bij volwassenen.

Na toediening van een intraveneuze sufentanilbolus van 10-15 mcg/kg aan pediatrische patiënten die hartchirurgie ondergingen, kan de farmacokinetiek van sufentanil worden beschreven als een tri-exponentiële curve zoals bij volwassenen (tabel X). De klaring genormaliseerd voor het lichaamsgewicht was hoger bij baby's en kinderen dan bij adolescenten, bij wie de klaringsnelheden vergelijkbaar was met die van volwassenen. Bij pasgeborenen was de klaring aanzienlijk verminderd en deze vertoonde een grote variabiliteit (bereik 1,2 tot 8,8 ml/min/kg en één afwijkende waarde van 21,4 ml/min/kg). Bij pasgeborenen was het distributievolume bij steady-state groter en de eliminatiehalfwaardetijd langer. De farmacodynamische verschillen wegens verschillen in de farmacokinetische parameters kunnen groter zijn als rekening wordt gehouden met de ongebonden fractie.

Tabel X: Gemiddelde farmacokinetische parameters bij kinderen na toediening van 10 tot 15 mcg/kg sufentanil als een enkelvoudige intraveneuze bolus (N = 28)

Leeftijdsgroep	N	V _{dss} (l/kg) Gemiddeld (± SD)	T _{1/2β} (min) Gemiddeld (± SD)	Cl (ml/kg/min) Gemiddeld (± SD)
Pasgeborenen (1 tot 30 dagen)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Baby's (2 tot 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)

Cl = klaring, genormaliseerd naar lichaamsgewicht; N = aantal patiënten inbegrepen in de analyse; SD = standaarddeviatie; T_{1/2β} = eliminatiehalfwaardetijd; V_{dss} = distributievolume bij steady-state

Het vermelde leeftijdsbereik heeft betrekking op de onderzochte kinderen.

EPIDURALE TOEDIENING

Na epidurale toediening van 0,75 mcg/kg sufentanil aan 15 kinderen van 4 tot 12 jaar varieerden de plasmaconcentraties afgenomen 30, 60, 120 en 240 min na injectie van 0,08 ± 0,01 tot 0,10 ± 0,01 ng/ml.

Bij 6 kinderen tussen 5 en 12 jaar die 0,6 mcg/kg sufentanil als bolus toegediend kregen, gevolgd door een continu epiduraal infuus van 0,08 mcg/kg/uur sufentanil en 0,2 mg/kg/uur bupivacaïne gedurende 48 uur, werden de maximumconcentraties bereikt ongeveer 20 min na de bolusinjectie; deze varieerden van onder de bepalinglimiet (< 0,02 ng/ml) tot 0,074 ng/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische effecten werden alleen gezien bij toedieningen die ruim boven de maximale toediening voor de mens lagen en die derhalve weinig relevant zijn voor klinisch gebruik. Niet-klinische gegevens voor sufentanil wijzen niet op een bijzonder risico voor de mens op basis van conventioneel toxiciteitsonderzoek met een eenmalige dosis, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit of reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit.

Onderzoek naar de subchronische toxiciteit bij ratten (tot 5000 mcg IV/kg/dag) en honden (tot 1250 mcg IV/kg/dag) heeft uitgewezen dat de meeste effecten waargenomen met sufentanil te wijten zijn aan de herhaaldelijke dagelijkse analgesie en slechte fysieke toestand, wat vaak wordt waargenomen bij overdosering met narcotische analgetica. Organen of weefsels lijken primair niet aangetast te zijn.

De mutageniciteit werd geëvalueerd in een uitgebreide reeks testen waaronder: *in vitro* onderzoek naar punt- en/of genmutaties bij *Salmonella typhimurium*, *in vivo* intraveneuze micronucleustesten bij muizen naar structurele chromosoomafwijkingen, een *in vitro* DNA-herstellingstest in rattenhepatocyten en een *in vitro* HGPRT-test (hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferaselocus) in V79 Chinese hamstercellen om inductie van genmutaties te testen. Mutageniciteitsstudies hebben geen bewijzen voor mutagene activiteit opgeleverd.

Omwille van de korte therapeutische blootstellingsperiode werden er geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd.

De onderzoeken naar reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit aan de hand van vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestaties bij ratten, teratogeniciteit en embryotoxiciteit bij ratten en konijnen, en perinatale/postnatale voortplanting bij ratten hebben niet gewezen op een bijzonder risico bij dosisconcentraties tot 80-100 mcg/kg/dag. Embryocide effecten werden beschouwd als het gevolg van toxiciteit bij de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

SUFENTA:

Natriumchloride, water voor injecties

SUFENTA FORTE:

Natriumchloride, water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De oplossing voor injectie mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen. Indien gewenst kan SUFENTA/SUFENTA FORTE gemengd worden met natriumchloride of intraveneuze glucose-infusen. Deze verdunningen zijn compatibel met plastic infuussets en moeten binnen 24 uur na de bereiding gebruikt worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SUFENTA 5 mcg/ml :

Ampullen van 2 ml (10 mcg sufentanil) of 10 ml (50 mcg sufentanil) met een isotone inspuitsbare oplossing.

De parenterale toediening gebeurt intraveneus of epiduraal.

Verpakking met 5 ampullen van 2 ml.

Verpakking met 5 ampullen van 10 ml.

SUFENTA FORTE 50 mcg/ml :

Ampullen van 5 ml (250 mcg sufentanil) met een isotone inspuitsbare oplossing.

De parenterale toediening gebeurt intraveneus of epiduraal.

Verpakking met 5 ampullen van 5 ml.

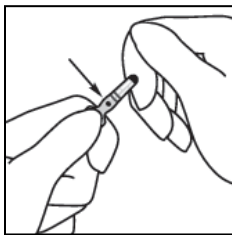
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

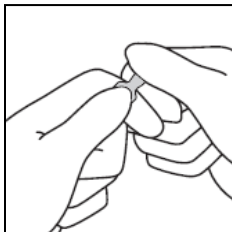
Draag handschoenen tijdens het openen van de ampul.



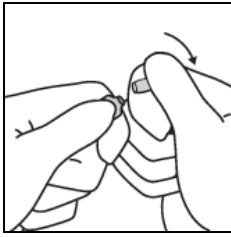
1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger zodat de punt van de ampul vrij is.



2. Neem met uw andere hand de punt van de ampul vast met uw wijsvinger tegen de hals van de ampul en uw duim op de gekleurde stip, parallel met de gekleurde ring(en).



3. Houd uw duim op de stip en breek de punt van de ampul scherp af terwijl u de rest van de ampul stevig in uw andere hand houdt.



Bij accidentele blootstelling van de huid, dient de getroffen zone te worden gespoeld met water. Vermijd het gebruik van zeep, alcohol en andere reinigende materialen die chemische of fysische huidletsels kunnen veroorzaken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

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

SUFENTA ampullen 2 ml:	BE 111431
SUFENTA ampullen 10 ml:	BE 111447
SUFENTA FORTE ampullen 5 ml:	BE 111456

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

SUFENTA ampullen 2 ml:	01/11/1978
SUFENTA ampullen 10 ml:	01/11/1978
SUFENTA FORTE ampullen 5 ml:	01/11/1978

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23/03/2015