

## **PREPARATOMTALE**

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sufenta 5 mikrog/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
Sufenta Forte 50 mikrog/ml injeksjonsvæske, oppløsning

### **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Sufentanil 5 mikrog/ml (som sitrat)  
Sufentanil 50 mikrog/ml (som sitrat)

For Sufenta/Sufenta Forte 1, 2 og 5 ml ampuller: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1, 2 og 5 ml ampulle, og er så godt som 'natriumfritt'.

For Sufenta/Sufenta Forte 10 ml ampulle: Dette legemidlet inneholder 35,4 mg natrium per 10 ml ampulle, tilsvarende 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Isoton oppløsning.

### **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

#### **4.1 Indikasjoner**

##### Voksne

Indikasjoner ved intravenøs administrasjon:

- Analgetikum ved innledning og vedlikehold av generell anestesi.
- Anestetikum ved innledning og vedlikehold i forbindelse med større kirurgiske inngrep.

Indikasjoner ved epidural administrasjon:

- Postoperativ smertebehandling.
- Analgetisk supplement til bupivakain ved fødsler.

##### Barn > 1 måned

Indikasjon ved intravenøs administrasjon:

- Analgetikum til bruk ved innledning og/eller vedlikehold av balansert generell anestesi.

##### Barn > 1 år

Indikasjon ved epidural administrasjon:

- Postoperativ smertebehandling etter generell kirurgi, torakale eller ortopediske prosedyrer.

#### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

### Dosering

Doseringen er individuell. Det bør tas hensyn til alder, vekt, fysisk status, sykdom, samtidig medisiner, og type inngrep og anestesi.

### Administrasjonsmåte

#### *Intravenøs administrasjon:*

*Som analgetikum ved innledning og vedlikehold av generell anestesi:* 0,5-5 mikrog/kg. Effektvarighet beror på dosens størrelse. En dose på 0,5 mikrog/kg kan forventes å gi effekt i ca. 50 minutter. Ytterligere doser på 10 – 25 mikrog skal tilpasses individuelt til pasientens behov og gjenstående operasjonstid.

*Som anestetikum ved innledning og vedlikehold i forbindelse med større kirurgiske inngrep:* 8 mikrog/kg eller mer fremkaller søvn og opprettholder et doserelatert dypt analgesinivå. Ytterligere doser på 25–50 mikrog er vanligvis tilstrekkelig for å vedlikeholde sirkulatorisk stabilitet under anestesen.

#### *Epidural administrasjon:*

*Ved postoperativ smertebehandling:* 30-50 mikrog initialt kan forventes å gi adekvat smertelindring i opptil 4-6 timer. Ytterligere bolusdoser på 25 mikrog kan gis ved tegn på utilstrekkelig analgesi.

#### *Som analgetisk tilleggsmiddel ved fødsler:*

10 mikrog sufentanil gitt i tillegg til bupivakain (0,125 % - 0,25 %) medfører forlenget varighet og forbedret analgesi. Hvis nødvendig kan to påfølgende injeksjoner av kombinasjonen gis.

En totaldose på 30 mikrog sufentanil bør ikke overskrides.

Epidural administrering: Sufentanil skal fortynnes med steril natriumkloridoppløsning 9 mg/ml til totalvolum på 10 ml før injeksjon.

Pasienter på kronisk opioid terapi eller med opioid misbruk i anamnesen kan trenge høyere doser.

Dosen bør reduseres hos eldre og svekkede pasienter.

### *Pediatrisk populasjon*

#### *Intravenøs administrasjon*

##### Barn ≤ 1 måned (nyfødte)

På grunn av stor variasjon i farmakokinetiske parametre hos nyfødte kan det ikke gis pålitelige doseanbefalinger. Se også pkt. 4.4 og 5.2.

##### Barn > 1 måned

Premedisinering med et antikolinergikum som atropin anbefales for alle doser hvis ikke det er kontraindisert.

#### *Innledning av anestesi*

Sufenta/Sufenta Forte kan gis som en langsam bolusinjeksjon på 0,2–0,5 mikrog/kg over 30 sekunder eller mer, i kombinasjon med et legemiddel som innleder anestesi. Ved større kirurgi (f.eks. hjertekirurgi) kan det gis doser inntil 1 mikrog/kg.

#### *Vedlikehold av anestesi hos respiratorpasienter*

Sufenta/Sufenta Forte kan gis som del av balansert anestesi. Doseringen avhenger av dosen av annet anestetika gitt samtidig, type og varighet av kirurgi. En startdose på 0,3–2 mikrog/kg gitt

ved langsom bolusinjeksjon over minst 30 sekunder kan etterfølges av ytterligere bolusdoser på 0,1–1 mikrog/kg etter behov, inntil maksimalt 5 mikrog/kg ved hjertekirurgi.

#### *Epidural administrasjon*

Epidural administrasjon av Sufenta/Sufenta Forte til barn skal kun gis av anestesileger med spesifikk erfaring med pediatrik epiduralanestesi og håndtering av respirasjonshekkende effekter av opioider. Egnert utstyr til gjenoppliving, inkludert kunstig åndedrett, og en opioidantagonist skal være lett tilgjengelig.

Pediatrike pasienter skal overvåkes for tegn på respirasjonsdepresjon i minst 2 timer etter epidural administrasjon av Sufenta/Sufenta Forte.

Bruk av epidural Sufenta/Sufenta Forte hos pediatrike pasienter er dokumentert kun hos et begrenset antall tilfeller.

#### Barn > 1 år:

En enkel bolusdose på 0,25–0,75 mikrog/kg Sufenta/Sufenta Forte gitt intraoperativt gir smertelindring i en periode på 1 til 12 timer. Varigheten av effektiv analgesi påvirkes av den kirurgiske prosedyren og samtidig bruk av epidurale lokalanestetika av amidtypen.

#### Barn < 1 år:

Sikkerhet og effekt av Sufenta/Sufenta Forte hos barn under 1 år har enda ikke blitt fastslått (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Tilgjengelige data for barn over 3 måneder er beskrevet i punkt 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

For nyfødte og spebarn under 3 måneder finnes det ingen tilgjengelige data.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Pasienter med kjent overfølsomhet for andre opioider.

*Intravenøs administrasjon:* Ved fødsler, eller før avnavling av barnet ved keisersnitt, pga. mulighet for respirasjonsdepresjon hos den nyfødte. Dette i kontrast til epidural administrasjon ved fødsel, hvor sufentanil i doser inntil 30 mikrog ikke påvirker tilstanden til moren eller det nyfødte barnet. Se pkt. 4.6 (Graviditet og amming).

*Epidural administrasjon:* Som andre opioider gitt epiduralt skal sufentanil ikke gis ved alvorlige blødninger eller sjokk, sepsis, infeksjon ved injeksjonsstedet, koagulasjonsforstyrrelser som trombocytopeni og koagulopati, antikoagulasjonsbehandling eller samtidig behandling med andre legemidler eller andre medisinske tilstander som kan kontraindisere epidural administrasjon.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **Søvnrelaterte pusteforstyrrelser**

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Vurder å redusere den totale opioiddosen for pasienter med CSA.

#### **Respirasjonsdepresjon**

Som for alle potente opioider:

Respirasjonsdepresjonen er doseavhengig og kan reverseres med spesifikke opioidantagonister (nalokson), men gjentatt dosering med sistnevnte kan være nødvendig da respirasjonsdepresjonen kan vare lengre enn opioidantagonistens virketid. Som med alle potente opioider, vil en dyp smertelindring med sufentanil intravenøst følges av en uttalt respirasjonsdepresjon, som kan vedvare eller forsterkes i den postoperative perioden, og hvis sufentanil er gitt intravenøst kan det også komme tilbake. Pasienter som har fått sufentanil bør overvåkes. Utstyr for gjenoppliving og en opioidantagonist, som nalokson, bør være lett

tilgjengelig. Hyperventilering under anestesi kan påvirke pasientens respons på CO<sub>2</sub>, og dermed påvirke postoperativ respirasjon.

### **Risiko fra samtidig bruk av CNS-depressiva, spesielt benzodiazepiner eller relaterte legemidler**

Samtidig bruk av Sufenta/Sufenta Forte og CNS-depressiva, spesielt benzodiazepiner eller lignende legemidler hos pasienter med spontan respirasjon, kan øke risikoen for uttalt sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Dersom det tas en beslutning om å gi Sufenta/Sufenta Forte samtidig med CNS-depressiva, spesielt et benzodiazepin eller et lignende legemiddel, skal det gis laveste effektive dose av begge legemidler, i kortest mulig tid ved samtidig bruk. Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og uttalt sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksom på disse symptomene (se pkt. 4.5).

### **Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)**

Toleranse, samt fysisk og psykisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD – opioid use disorder) kan utvikles ved gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Sufenta/Sufenta Forte kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med personlig historikk eller familiehistorikk (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Pasienter skal overvåkes for tegn på misbruk av legemidler (f.eks. for tidlige forespørsler om påfyll). Dette omfatter gjennomgang av samtidig brukte opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). Hos pasienter med tegn og symptomer på OUD, bør det vurderes å konsultere en spesialist på avhengighet.

### **Seponering av behandling og abstinenssyndrom**

Gjentatt administrering ved korte intervaller over lengre perioder kan føre til utvikling av abstinenssyndrom etter avsluttet behandling. Symptomer etter seponering av Sufenta/Sufenta Forte, inkludert takykardi, hypertensjon og agitasjon, har sjelden blitt rapportert ved plutselig opphør, spesielt etter langvarig administrering på mer enn 3 dager. Der dette har blitt rapportert har reintroduksjon og nedtrapping av infusjonen vært fordelaktig. Bruk av Sufenta/Sufenta Forte hos mekanisk ventilerte intensivpasienter anbefales ikke for behandlingsperioder på mer enn 3 dager.

### **Hyperalgesi**

Som for alle opioider vil det i en periode etter seponering (avhengig av dose og varighet av opioidbehandling) kunne foreligge en forbigående hyperalgesi.

### **Opioidindusert hyperalgesia**

Som med andre opioider, ved tilfeller av utilstrekkelig smertekontroll som en respons på økt dosering av sufentanil, bør muligheten for opioidindusert hyperalgesi vurderes. En dosereduksjon eller seponering av sufentanilbehandlingen, eller en gjennomgang av behandlingen, kan være nødvendig.

### **Neonatal abstinenssyndrom**

Hvis kvinner tar opioider jevnt under en graviditet, risikerer det nyfødte barnet neonatal abstinenssyndrom (se pkt 4.6).

### **Muskelstivhet**

Muskelrigiditet, som også kan omfatte torakale respirasjonsmuskler, kan oppstå, men kan motvirkes ved premedisinering med benzodiazepiner, ved redusert intravenøs (i.v.) injeksjonshastighet (vanligvis tilstrekkelig ved lave doser) og ved bruk av muskelrelaksantia.

Ikke-epileptiske myoklone bevegelser kan oppstå.

## **Hjertesykdom**

Bradykardi og eventuelt hjertestans kan oppstå hvis pasienten ikke har fått tilstrekkelig mengde av antikolinergika eller hvis sufentanil kombineres med ikke-vagolytiske muskelrelaksantia. Bradykardi kan behandles med atropin.

Opioider kan gi hypotensjon, spesielt hos hypovolemiske pasienter. Egnede tiltak bør iverksettes for å opprettholde et stabilt arteriestrykk.

## **Spesielle doseringsforhold**

Rask bolusinjeksjon av opioider bør unngås hos pasienter med økt intrakranielt trykk; hos slike pasienter har en midlertidig reduksjon i arteriestrykket av og til blitt etterfulgt av en kortvarig reduksjon i cerebralt perfusjonstrykk.

Pasienter på kronisk opioidbehandling eller med tidligere opioidmisbruk kan trenge høyere doser.

Det anbefales å redusere dosen hos eldre og svekkede pasienter. Opioider bør titreres med forsiktighet hos pasienter med ukontrollert hypotyreose, lungesykdommer, redusert lungekapasitet, alkoholisme, nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Slike pasienter krever også forlenget overvåkning postoperativt.

Ved epidural tilførsel må forsiktighet utvises ved respirasjonsdepresjon eller ved nedsatt lungefunksjon, og ved føtalt stress. Pasientene bør overvåkes nøye i minst én time etter hver dose.

## **Gastrointestinale effekter**

Sufentanil som en  $\mu$ -opioid reseptoragonist kan redusere gastrointestinal motilitet. Derfor bør Sufenta brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for ileus.

Sufentanil som en  $\mu$ -opioid reseptoragonist kan forårsake spasme av Oddis sfinkteren. Derfor bør Sufenta/Sufenta Forte brukes med forsiktighet hos pasienter med galleveissykdom, inkludert akutt pankreatitt

## Pediatrik populasjon

På grunn av stor variasjon i farmakokinetiske parametre hos nyfødte er det fare for over- eller underdosering av intravenøs sufentanil i nyfødtp perioden. Se også pkt. 4.2 og 5.2.

Sikkerhet og effekt av epidural Sufenta/Sufenta Forte hos barn under 1 år har enda ikke blitt fastslått (se også pkt. 4.2 og 5.1).

For Sufenta/Sufenta Forte 1, 2 og 5 ml ampuller: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1, 2 og 5 ml ampulle, og er så godt som 'natriumfritt'.

For Sufenta/Sufenta Forte 10 ml ampulle: Dette legemidlet inneholder 35,4 mg natrium per 10 ml ampulle, tilsvarende 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### *Sentraldempende midler (CNS-depressiva)*

Barbiturater, benzodiazepiner eller lignende legemidler, neuroleptika, generelle anestetika og andre uselektive CNS-depressiva (f.eks. alkohol) kan potencere respirasjonsdepresjonen av opioider. Når pasientene får slike CNS-depressiva, vil den nødvendige sufentanildose være

mindre enn vanlig. Samtidig bruk av sufentanil hos pasienter med spontan respirasjon kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon, uttalt sedasjon, koma og død (se pkt. 4.4).

#### *Sufentanils effekt på andre legemidler*

Etter administrering av sufentanil bør dosen av andre CNS-depressiva reduseres. Dette er spesielt viktig etter kirurgi, fordi uttalt analgesi ledsages av markant respirasjonsdepresjon, som kan vedvare eller komme tilbake i den postoperative perioden. Administrering av et CNS-hemmende middel, som et benzodiazepin eller lignende legemidler, i denne perioden kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon disproporsjonalt (se pkt. 4.4).

#### *Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)-hemmere*

Sufentanil metaboliseres hovedsakelig via cytokrom P450 3A4 enzymet. Det er likevel ikke påvist noen inhiberende effekt av erytromycin (en kjent cytokrom P450 3A4 enzym-inhibitor) in vivo. In-vitro undersøkelser indikerer at ketokonazol, itrakonazol og ritonavir (cytokrom P450 3A4 enzym-inhibitorer) kan inhibere metabolismen av sufentanil. Dette kan øke risikoen for forlenget eller utsatt respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av slike stoffer krever derfor spesiell overvåkning; en dosereduksjon av sufentanil kan bli nødvendig.

#### *Monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)*

Det anbefales vanligvis å seponere MAO-hemmere 2 uker før kirurgi eller anestesi. MAO-hemmere er rapportert å potensere effekten av opioide analgetika.

#### *Serotoninerge legemidler*

Samtidig bruk av sufentanil og et serotoninergt legemiddel, som en SSRI, SNRI eller MAO-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

Ved epidural anestesi vil samtidig tilførsel av adrenalin (50 – 75 mikrog) redusere den initiale absorpsjonen av sufentanil med 25-50 %.

#### *Gabapentinoider*

Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdose, respirasjonsdepresjon og dødsfall.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Sufentanil er et analgetikum av morfintypen

. Sufentanil krysser placenta. Etter epidural administrering av en total dose som ikke overskred 30 mikrogram, ble det påvist en plasmakonsentrasjon på 0,016 ng/ml i navlestrengsvenen.

#### *Intravenøs administrasjon*

Sikkerhet ved bruk av intravenøs sufentanil under graviditet er ikke fastslått, selv om dyrestudier ikke har vist teratogene effekter. Som med andre legemidler bør risiko veies mot mulig nytte for pasienten. Ved langvarig behandling av moren med midler av morfintypen ved graviditet er det sett neonatal abstinens som kramper, irritabilitet, brekninger og økt dødelighet. Hvis opioidbruk kreves for en lengre periode hos en gravid kvinne, skal pasienten informeres om risikoen for neonatal opioidabstinenssyndrom.

Intravenøs administrasjon av sufentanil er kontraindisert ved fødsel eller før avnavling av barnet ved keisersnitt (se pkt 4.3 Kontraindikasjoner).

#### *Epidural administrasjon*

Ved epidural administrering viser kliniske studier under utdrivningsperioden, med doser opp til 30 mikrog i kombinasjon med bupivakain, ingen negativ påvirkning på mor eller barn.

Assistert ventilasjonsutstyr må stå klart til øyeblikkelig bruk hvis nødvendig for moren og spedbarnet. En opioidantagonist for barnet må alltid være tilgjengelig.

#### Amming

Sufentanil blir skilt ut i morsmelk. Forsiktighet bør utvises hvis sufentanil gis til en kvinne som ammer. Amming bør unngås etter anestesi inntil sufentanil er eliminert (ca. 24 timer).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bilkjøring og bruk av farlige maskiner kan ikke gjenopptas før det har gått tilstrekkelig tid etter sufentanil tilførselen.

#### **4.8 Bivirkninger**

Sikkerheten av Sufenta/Sufenta Forte ble evaluert hos 650 pasienter som deltok i kliniske studier og ble behandlet med sufentanil. Av disse var det 78 personer som deltok i 2 studier hvor sufentanil ble gitt intravenøst som et anestetikum for oppstart og vedlikehold av anestesi hos pasienter som gjennomgikk et større kirurgisk inngrep ("bypass" eller åpen hjertekirurgi). De resterende 572 pasientene deltok i 4 studier hvor epidural sufentanil ble gitt som en postoperativ smertelindring eller som tillegg til bupivacain under fødsel. Disse pasientene tok minst 1 dose sufentanil og informerte om bivirkninger. Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse studiene, var de mest vanlige bivirkningene ( $\geq 5\%$ ) angitt som % innsidens: sedasjon (19,5), pruritus (15,2), kvalme (9,8) og oppkast (5,7).

Tabell 1 viser bivirkninger som er rapportert for Sufenta/Sufenta Forte fra kliniske studier eller bruk etter markedsføring og inkluderer bivirkningene som var nevnt over. Følgende frekvenskategorier er benyttet:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

| <b>Tabell 1</b>                            |                                                                  |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Organklasser</b>                        | <b>Bivirkninger</b>                                              |
|                                            |                                                                  |
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b> |                                                                  |
| <i>Mindre vanlige</i>                      | Rhinitt                                                          |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>       |                                                                  |
| <i>Mindre vanlige</i>                      | Hypersensitivitet                                                |
| <i>Ikke kjent</i>                          | Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>               |                                                                  |
| <i>Mindre vanlige</i>                      | Apati, nervøsitet                                                |

|                                                                  |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                    |                                                                                                                                            |
| <i>Svært vanlige</i>                                             | Sedasjon                                                                                                                                   |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Neonatal tremor, svimmelhet, hodepine                                                                                                      |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            | Ataksi, neonatal dyskinesi, dystoni, hyperrefleksi, hypertoni, neonatal hypokinesi, somnolens                                              |
| <i>Ikke kjent</i>                                                | Koma, kramper, ufrivillige muskelkontraksjoner                                                                                             |
| <b>Øyesykdommer</b>                                              |                                                                                                                                            |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            | Synsforstyrrelse                                                                                                                           |
| <i>Ikke kjent</i>                                                | Miose                                                                                                                                      |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                           |                                                                                                                                            |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Takykardi                                                                                                                                  |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            | Atrioventrikulær blokk, cyanose, bradykardi, arrytmi, unormalt EKG                                                                         |
| <i>Ikke kjent</i>                                                | Hjertestans                                                                                                                                |
| <b>Karsykdommer</b>                                              |                                                                                                                                            |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Hypertensjon, hypotensjon, blekhet                                                                                                         |
| <i>Ikke kjent</i>                                                | Sjokk                                                                                                                                      |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    |                                                                                                                                            |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Neonatal cyanose                                                                                                                           |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            | Bronkospasme, hypoventilering, dysfoni, hoste, hikke, sykdom i luftveiene                                                                  |
| <i>Ikke kjent</i>                                                | Pustestans, apné, respirasjonsdepresjon, lungeødem, laryngospasme                                                                          |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               |                                                                                                                                            |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Oppkast, kvalme                                                                                                                            |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                |                                                                                                                                            |
| <i>Svært vanlige</i>                                             | Pruritus                                                                                                                                   |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Misfarging av hud                                                                                                                          |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            | Allergisk dermatitt, hyperhidrose, utslett, neonatalt utslett, tørr hud                                                                    |
| <i>Ikke kjent</i>                                                | Erytem                                                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                                                                                                                                            |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Muskelsammentrekning,                                                                                                                      |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            | Ryggsmerter, neonatal hypotoni, muskelstivhet                                                                                              |
| <i>Ikke kjent</i>                                                | Muskelspasme                                                                                                                               |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |                                                                                                                                            |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Urinretensjon, urininkontinens                                                                                                             |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                                                                                                                                            |
| <i>Vanlige</i>                                                   | Pyreksi                                                                                                                                    |
| <i>Mindre vanlige</i>                                            | Hypotermi, redusert kroppstemperatur, økt kroppstemperatur, frysninger, reaksjoner på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, smerte |

#### Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være som hos voksne.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å



melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Overdosering av sufentanil manifesteres primært som forsterket farmakologisk respons. Respirasjonsdepresjon, som kan variere i alvorlighetsgrad fra bradypné til apné, kan forekomme.

### Behandling

Oksygentilførsel og assistert/kontrollert ventilasjon bør igangsettes ved hypoventilering eller apné. En spesifikk opioidantagonist, som nalokson, bør brukes som indisert for å kontrollere respirasjonsdepresjon. Bruk av dette betyr ikke at annen intensivbehandling skal opphøre. Respirasjonsdepresjonen kan vare lenger enn effekten av antidotet; flere doser kan derfor bli nødvendig.

Pasienten bør overvåkes nøye; kroppstemperatur og tilstrekkelig væskeinntak bør opprettholdes. Ved alvorlig eller vedvarende hypotensjon bør mulighet for hypovolemi vurderes, og hvis dette foreligger, bør det korrigeres med relevant parenteral væsketilførsel.

Hvis respirasjonsdepresjon er forbundet med muskelrigiditet kan et intravenøst muskelrelaksantium være nødvendig for å fremme assistert eller kontrollert respirasjon. Bradykardi kan oppheves med atropin.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Generelle anestetika. Opioidanestetika, ATC-kode: N01A H03. Sufentanil er et høypotent analgetikum, 7-10 ganger mer potent enn fentanyl.

#### Farmakodynamiske effekter

Sufentanil er et analgetikum av morfintypen, og kjemisk beslektet med fentanyl. Det minner i farmakodynamisk henseende om morfin, men er mer potent og har raskere innsettende effekt med kortere varighet. Sufentanil har ingen histaminfrisettende effekt. Ved intravenøs tilførsel inntreffer den smertestillende effekten innen 5 minutter, og samtidig inntreffer respirasjonsdepresjonen. Ved epidural tilførsel er sufentanil 100 ganger mer potent enn morfin, effekten inntreffer etter 5-10 minutter og varer vanligvis 4-6 timer.

#### Pediatrisk populasjon

##### *Epidural administrasjon:*

Gjennomsnittlig start og varighet av analgesi var henholdsvis  $3,0 \pm 0,3$  og  $198 \pm 19$  minutter etter epidural administrasjon av 0,75 mikrog/kg sufentanil hos 15 barn i alderen 4 til 12 år.

Epidural sufentanil er kun gitt til et begrenset antall barn i alderen 3 måneder til 1 år som en enkel bolusdose på 0,25–0,75 mikrog/kg som postoperativ smertelindring.

En epidural bolusdose på 0,1 mikrog/kg sufentanil etterfulgt av en epidural infusjon på 0,03–0,3 mikrog/kg/time kombinert med et lokalanestetikum av amidtypen ga effektiv postoperativ analgesi i inntil 72 timer hos barn eldre enn 3 måneder etter subumbilikal kirurgi.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

#### Distribusjon

Etter epidural administrasjon oppnås maks. plasmakonsentrasjon (4-6 ganger lavere enn ved intravenøs administrasjon) innen 10 minutter. Tillegg av adrenalin (50-75 mikrogram) reduserer den initiale raske absorpsjonen ytterligere med 25-50 %.

Plasmaproteinbindingsgraden til sufentanil er omkring 92 %.

Plasmakonsentrasjonen avtar raskt. Beregnet halveringstid for distribusjonsfasen er 2,3-4,5 minutter og for redistribusjonsfasen 35-73 minutter.

Biotransformasjon: Sufentanil metaboliseres hovedsakelig i lever via cytokrom

P450 3A4 systemet og i tynntarm.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid for sufentanil er 784 (656-938) min. På grunn av deteksjonsbegrensninger ved analysen, var sufentanil eliminasjonshalveringstiden signifikant kortere (240 min) etter en 250 mikrogram dose enn etter 1500 mikrogram.

Beregnet terminal halveringstid er 165 minutter i CSF.

Omtrent 80 % av dosen som blir administrert skilles ut innen 24 timer og bare 2 % av dosen elimineres som uforandret legemiddel.

### Spesielle populasjoner

*Redusert leverfunksjon:* Distribusjonsvolumet er noe økt og total clearance noe redusert hos cirrotiske pasienter sammenlignet med kontrollgruppen. Dette resulterer i en signifikant forlengelse av halveringstiden med omtrent 30 %, som innebærer en lengre postoperativ overvåkingsperiode (Se avsnitt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler)

*Redusert nyrefunksjon:* Distribusjonsvolumet ved steady state, total clearance og terminal eliminasjonshalveringstid hos pasienter på dialyse eller som gjennomgår nyretransplantasjon er ikke forskjellig fra friske kontroller. Den frie fraksjonen av sufentanil hos denne populasjonen er ikke forskjellig fra den hos friske pasienter.

### *Pediatrisk populasjon:*

Farmakokinetisk informasjon hos barn er begrenset.

### Intravenøs administrasjon

Plasmaproteinbindingen hos barn er lavere enn hos voksne, og øker med alderen. Hos nyfødte er sufentanil omkring 80,5 % bundet til proteiner sammenlignet med 88,5 % hos spebarn, 91,9 % hos barn og 92,5 % hos voksne.

Etter administrering av en intravenøs sufentanilbolus på 10-15 mikrog/kg hos pediatriske pasienter ved hjertekirurgi, kan farmakokinetikken til sufentanil beskrives ved en trieksponensiell kurve som hos voksne (tabell 2). Clearance normalisert etter kroppsvekt ble vist å være høyere hos spebarn og barn enn hos ungdom, hvor clearance var sammenlignbar med den hos voksne. Hos nyfødte var clearance signifikant redusert og utviste stor variasjon (1,2 til 8,8 ml/min/kg og en vill observasjon på 21,4 ml/min/kg). Nyfødte ble vist å ha større distribusjonsvolum ved steady state og forlenget eliminasjonshalveringstid. Farmakodynamiske forskjeller som følge av forskjeller i farmakokinetikkparametrene kan være større dersom den ubundne fraksjonen tas med i beregningen.

Tabell 2: Gjennomsnittlige farmakokinetikkparametre for sufentanil hos barn etter administrering av 10 til 15 mikrog/kg sufentanil som en enkel intravenøs bolus (N = 28).

| Aldersgruppe         | N | V <sub>dss</sub> (l/kg)<br>Gjennomsnitt<br>(± SD) | T <sub>1/2β</sub> (min)<br>Gjennomsnitt<br>(± SD) | Clearance (ml/kg/min)<br>Gjennomsnitt<br>(± SD) |
|----------------------|---|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Nyfødte (0 til 30 d) | 9 | 4,15 (1,01)                                       | 737 (346)                                         | 6,7 (6,1)                                       |

|                         |   |             |          |            |
|-------------------------|---|-------------|----------|------------|
|                         |   |             |          |            |
| Spedbarn (2 til 23 mnd) | 7 | 3,09 (0,95) | 214 (41) | 18,1 (2,8) |
| Barn (3 til 11 år)      | 7 | 2,73 (0,50) | 140 (30) | 16,9 (3,2) |
| Ungdom (13 til 18 år)   | 5 | 2,75 (0,53) | 209 (23) | 13,1 (3,6) |

Cl = clearance, normalisert etter kroppsvekt; N=antall pasienter inkludert i analysen; SD = standardavvik;  $T_{1/2\beta}$  = eliminasjonshalveringstid;  $V_{dss}$  = distribusjonsvolum ved steady state. Oppgitte aldersgrupper representerer de undersøkte barna.

#### Epidural administrasjon

Plasmanivået målt 30, 60, 120 og 240 minutter etter epidural administrasjon av 0,75 mikrog/kg sufentanil hos 15 barn i alderen 4 til 12 år varierte fra  $0,08 \pm 0,01$  til  $0,10 \pm 0,01$  ng/ml.

Hos 6 barn i alderen 5 til 12 år som fikk en 0,6 mikrog/kg sufentanilbolus etterfulgt av kontinuerlig epidural infusjon inneholdende sufentanil 0,08 mikrog/kg/time og bupivakain 0,2 mg/kg/time i 48 timer, ble maksimal konsentrasjon nådd ca. 20 minutter etter bolusinjeksjon. Den varierte fra under kvantifiseringsgrensen ( $< 0,02$  ng/ml) til 0,074 ng/ml.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjonstoksitet. Karsinogenesestudier er ikke utført.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6

### 6.3 Holdbarhet

3 år

Tilberedt oppløsning: 24 timer.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

5 mikrog/ml:

5 x 2 ml og 5 x 10 ml glassampuller.

10 x 2 ml og 10 x 10 ml glassampuller.

50 mikrog/ml:

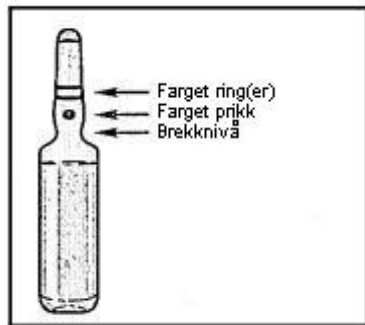
5 x 1 ml og 5 x 5 ml glassampuller.

10 x 1 ml og 10 x 5 ml glassampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis ønskelig kan sufentanil blandes i intravenøse infusjoner av natriumklorid eller glukose. Slike fortynninger er kompatible med plast infusjonssett. Bruk hansker ved åpning av ampullen.



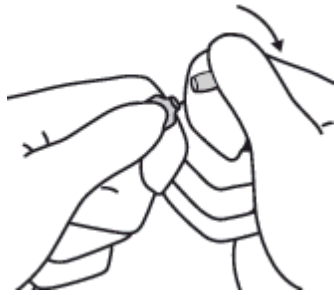
Hold ampullen mellom tommel og pekefinger, slik at ampulletoppen er fri.



Hold ampulletoppen med den andre hånden, med pekefingeren på ampullehalsen og tommelen på den fargede prikken parallelt med de(n) fargede identifiseringsringen(e).



Hold tommelen på prikken og brekk av ampulletoppen, mens den andre delen av ampullen holdes godt i hånden.



Ved utilsiktet hudeksponering skal det affiserte området skylles med vann. Unngå bruk av såpe, alkohol og andre rengjøringsmidler som kan gi kjemiske eller fysiske hudskader.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32, 2252 TR  
Voorschoten  
Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mikrog/ml injeksjonsvæske: 7846  
50 mikrog/ml injeksjonsvæske: 7847

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.03.1993  
Dato for siste fornyelse: 29.03.2008

**10. OPPDATERINGSDATO**

18.12.2024