

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sufentanil hameln 5 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
Sufentanil hameln 50 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sufentanil hameln 5 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

1 ml oppløsning inneholder 5 mikrogram sufentanil (tilsvarer 7,5 mikrogram sufentanilsitrat).

Hver ampulle med 2 ml oppløsning inneholder 10 mikrogram sufentanil (tilsvarer 15 mikrogram sufentanilsitrat).

Hver ampulle med 10 ml oppløsning inneholder 50 mikrogram sufentanil (tilsvarer 75 mikrogram sufentanilsitrat).

Sufentanil hameln 50 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

1 ml oppløsning inneholder 50 mikrogram sufentanil (tilsvarer 75 mikrogram sufentanilsitrat).

Hver ampulle med 1 ml oppløsning inneholder 50 mikrogram sufentanil (tilsvarer 75 mikrogram sufentanilsitrat).

Hver ampulle med 5 ml oppløsning inneholder 250 mikrogram sufentanil (tilsvarer 375 mikrogram sufentanilsitrat).

Hver ampulle med 20 ml oppløsning inneholder 1000 mikrogram sufentanil (tilsvarer 1500 mikrogram sufentanilsitrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Sufentanil hameln injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 0,15 mmol (eller 3,54 mg) natrium per milliliter oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar og fargeløs.

(pH 3,5 - 5,0)

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Bruk hos voksne

Intravenøs administrasjon av sufentanil er indisert for bruk ved anestesi ved alle kirurgiske inngrep hos pasienter med endotrakeal intubasjon som får mekanisk ventilasjon:

- som en analgetisk komponent under innledning og vedlikehold av balansert anestesi.
- som et analgetisk middel under innledning og vedlikehold av anestesi.

Ved bruk av epidural administrasjon er sufentanil indisert som analgetisk supplement til epidural bupivakain:

- for postoperativ smertebehandling etter generell, torakal og ortopedisk kirurgi samt keisersnitt.
- for smertebehandling under vaginal fødsel.

Pediatrisk populasjon

Intravenøst sufentanil er indisert som analgetikum til bruk ved innledning og/eller vedlikehold av balansert generell anestesi hos barn over 1 måned.

Epidural sufentanil er indisert hos barn på 1 år og over for postoperativ smertebehandling etter generell kirurgi, torakale eller ortopediske prosedyrer.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Sufentanil bør bare administreres av anestesileger og leger som er kjent med bruken og effekten av sufentanil eller under kontroll av slike leger. Epidural administrasjon må administreres av lege med adekvat erfaring med epidural innføringsteknikk. Korrekt plassering av nål eller kateter må kontrolleres før administrasjon.

Doseringen er individuell. Det bør tas hensyn til pasientens alder og kroppsvekt samt den kliniske situasjonen (klinisk diagnose, samtidige legemidler, anestetisk prosedyre, varighet og type inngrep). Effekten av initialdosen bør vurderes ved fastsettelse av ytterligere tilleggsdoser.

For å unngå risikoen av bradykardi, tilrådes det å injisere en liten dose med et antikolinergt middel umiddelbart før innledning av anestesi. Kvalme og oppkast kan forebygges ved administrasjon av et antiemetisk legemiddel. Avhengig av de ulike indikasjonene er administrasjon og dosering som følger:

##### **Intravenøs administrasjon:**

###### Dosering

- *Voksne og ungdommer*

- Som en analgetisk komponent under innledning og vedlikehold av balansert anestesi ved bruk av flere anestetika:

*Innledende dose* - som en sakte i.v. bolus eller infusjon over 2 – 10 minutter: 0,5 - 2 mikrogram sufentanil/kg kroppsvekt.

Effektvarighet beror på dosens størrelse. Effektvarighet av en dose på 0,5 mikrogram sufentanil/kg kroppsvekt er ca. 50 minutter.

*Vedlikeholdsdose* - administreres i.v. ved tegn på utilstrekkelig anestesi: 10 - 50 mikrogram sufentanil (ca. 0,15 - 0,7 mikrogram/kg kroppsvekt).

Oppvåkingsfase - i denne fasen må dosen reduseres meget sakte.

- Som et analgetisk middel under innledning/vedlikehold av anestesi:

*Innledende dose* - sakte i.v injeksjon eller kort infusjon over 2– 10 minutter: 7 - 20 mikrogram sufentanil/kg kroppsvekt.

*Vedlikeholdsdose* - administreres i.v. ved tegn på utilstrekkelig anestesi: 25 - 50 mikrogram sufentanil (ca. 0,36 - 0,7 mikrogram/kg kroppsvekt).

Vedlikeholdsdoser i området 25 –50 mikrogram sufentanil er vanligvis tilstrekkelig for vedlikehold av kardiovaskulær status under anestesi.

###### Merknad:

Vedlikeholdsdoser skal tilpasses individuelt til pasientens behov og beregnet gjenstående operasjonstid.

- *Pediatrisk populasjon*

Dosering til barn > 1 måned:

På grunn av den store variabiliteten i farmakokinetiske parametere hos nyfødte kan det ikke gis noen pålitelige doseringsanbefalinger. Se også pkt. 4.5 og 5.2.

Premedisinering med et antikolinergt legemiddel som atropin anbefales for alle doser med mindre det er kontraindisert.

❑ Innledning av anestesi:

Sufentanil kan administreres som en sakte bolusinjeksjon på 0,2 - 0,5 mikrogram/kg over 30 sekunder eller lenger i kombinasjon med et innledende anestetisk middel. Ved større kirurgiske inngrep (f.eks. hjertekirurgi) kan doser opptil 1 mikrogram/kg administreres.

❑ Vedlikehold av anestesi hos ventilerte pasienter:

Sufentanil kan administreres som en del av balansert anestesi. Doseringen er avhengig av dose av samtidige anestetiske midler, type og varighet av inngrepet. En innledende dose på 0,3 - 2 mikrogram/kg administrert som sakte bolusinjeksjon over minst 30 sekunder kan etterfølges av ytterligere boluser på 0,1-1 mikrogram/kg etter behov opptil en samlet dose på 5 mikrogram/kg ved hjertekirurgi.

Merknad:

Vedlikeholdsdoser skal tilpasses individuelt til pasientens behov og beregnet gjenstående operasjonstid. Med tanke på høyere clearancehastighet hos barn, kan det være nødvendig med høyere doser eller kortere doseringsintervaller i denne pasientgruppen.

Sufentanil som eneste anestetikum gitt som bolus ga ikke tilstrekkelig dybde på anestesen, og det var nødvendig med tillegg av anestetika.

**Epidural administrasjon:**

Dosering

- *Voksne*

Epidural administrasjon som analgetisk supplement til epidural bupivakain:

❑ For postoperativ smertebehandling etter generell, torakal, og ortopedisk kirurgi samt keisersnitt:

Intraoperativt kan en startdose administreres epiduralt: 10 - 15 ml bupivakain 0,25 % pluss 1 mikrogram sufentanil/ml.

I den postoperative fasen bør en kontinuerlig epidural infusjon av bupivakain 0,175 % pluss 1 mikrogram sufentanil/ml administreres som en bakgrunnsinfusjon for analgesi med en innledende hastighet på 5 ml per time og individuelt tilpassede hastigheter med 4 - 14 ml per time for vedlikehold. Ytterligere bolusinjeksjoner på 2 ml bør gis hvis pasienten ønsker det. Det anbefales en blokkeringstid på 20 minutter.

❑ For smertebehandling under vaginal fødsel:

Tillegg av 10 mikrogram sufentanil sammen med epidural bupivakain (0,125 % - 0,25 %) gir bedre smertelindring som varer lenger. Det har vist seg at et injeksjonsvolum på 10 ml er optimalt. For bedre blanding bør først sufentanil og deretter bupivakain trekkes opp i ønsket blandingsforhold.

Hvis nødvendig kan det optimale totalvolumet på 10 ml oppnås med fortynning med en oppløsning med 0,9 % natriumklorid. Hvis nødvendig kan to påfølgende injeksjoner av kombinasjonen gis. En totaldose på 30 mikrogram sufentanil bør ikke overskrides.

- *Pediatrisk populasjon:*

Epidural administrasjon av sufentanil til barn skal kun gis av anestesileger med spesifikk erfaring med pediatrisk epiduralanestesi og håndtering av respirasjonshemmende effekter av opioider. Egnert utstyr til gjenoppliving, inkludert kunstig åndedrett, og en opioidantagonist skal være lett tilgjengelig.

Pediatriske pasienter skal overvåkes for tegn på respirasjonsdepresjon i minst 2 timer etter epidural administrasjon av sufentanil.

Bruk av epidural sufentanil hos pediatriske pasienter er dokumentert kun hos et begrenset antall tilfeller.

❑ Barn > 1 år:

En enkel bolusdose på 0,25–0,75 mikrogram/kg sufentanil 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 sufentanil 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 pkt. 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

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

**Spesifikke forsiktighetsregler ved dosering:**

Som en hovedregel bør dosen reduseres hos eldre og svekkede pasienter. Eliminasjonshalveringstiden av sufentanil er ikke forlenget hos eldre, men det er økt risiko for kardiovaskulære uregelmessigheter. Den foreslåtte totaldosen bør forsiktig titreres hos pasienter med følgende lidelser: ikke-kompensert hypotyreoidisme, lungesykdom, særlig hvis den vitale kapasiteten er redusert, fedme og alkoholisme. Det tilrådes forlenget postoperativ overvåking av disse pasientene.

Mulighetene for redusert eliminering bør vurderes ved nedsatt nyre- og leverfunksjon, og dosen bør reduseres tilsvarende.

Pasienter som får langtidsbehandling med opioider eller opioidmisbruk i anamnesen kan trenge høyere doser.

Varigheten av bruken vil være avhengig av forventet operasjonstid.

Sufentanil kan administreres som enkeltdosering eller som gjentatt dosering.

Administrasjonen av hurtige bolusinjeksjoner bør unngås. Hvis sufentanil administreres sammen med et sedativum, bør legemidlene administreres med separate sprøyter.

Varigheten av epidural administrasjon er avhengig av den kliniske utviklingen. Tilstrekkelige kliniske data med tanke på bruk i mer enn 5 postoperative dager er ikke tilgjengelig.

**Administrasjonsmåte**

Til intravenøs eller epidural bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Bruken av sufentanil er kontraindisert hos pasienter:

- med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller andre morfinmimetiske midler
- med sykdommer der respirasjonsdepresjon må unngås
- med akutt hepatisk porfyri
- som får samtidige MAO-hemmere eller som har fått MAO-hemmere i løpet av de siste 14 dagene (se pkt. 4.5)
- som behandles samtidig med blandede morfinagonister/-antagonister (f.eks. nalbufin, buprenorfin, pentazocin).
- Intravenøs bruk under fødsel eller før avklemming av navlestrengen under keisersnitt.
- Generelle kontraindikasjoner relatert til lokalanestesi må tas med i vurderingen ved epidural administrasjon av sufentanil.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

**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 lenger enn opioidantagonistens virketid. Uttalt respirasjonsdepresjon følger dyp smertelindring. Den kan vedvare i den postoperative perioden, og hvis sufentanil er gitt intravenøst kan det også komme tilbake. Derfor må pasientene være under egnet overvåking. Gjenopplivingsutstyr og

opioidantagonister bør være lett tilgjengelige. Hyperventilering under anestesi kan endre pasientens respons på CO<sub>2</sub>, og således påvirke respirasjonen postoperativt.

Risiko ved samtidig bruk av sedative legemidler, slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler  
Samtidig bruk av Sufentanil hameln og sedative legemidler, som benzodiazepiner eller relaterte legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse farene, bør samtidig forskrivning av disse sedative legemidlene være reservert for pasienter der det ikke er mulig med andre behandlingsalternativer. Dersom det besluttet å forskrive Sufentanil hameln samtidig med sedative legemidler, bør laveste effektive dose anvendes, og varigheten av behandling bør være så kort som mulig.

Pasientene bør følges nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I denne sammenhengen anbefales det på det sterkeste å informere pasientene og omsorgspersonene deres om at de må være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Intravenøs sufentanil bør bare brukes hos pasienter med endotrakeal intubasjon som får mekanisk ventilasjon.

Ikke-epileptiske (myo-)klone bevegelser kan oppstå.

Ved epidural administrasjon skal det utvises forsiktighet hvis respirasjonsdepresjon eller nedsatt respirasjonsfunksjon foreligger og hvis føtal nød (distress) foreligger. Pasienten bør overvåkes nøye i minst 1 time etter hver dose da tidlig respirasjonsdepresjon kan oppstå.

Bruken av raske bolusinjeksjoner av opioider bør unngås hos pasienter med kompromittert intracerebral compliance. Hos slike pasienter følges forbigående reduksjon i gjennomsnittlig arterietrykk av og til av kortvarig reduksjon i cerebralt perfusjonstrykk.

Det anbefales å redusere dosen hos eldre og svekkede pasienter. Opioider bør titreres med forsiktighet hos pasienter med en eller flere av følgende tilstander: ukontrollert hypotyreoidisme, lungesykdom, redusert respirasjonsreserve, alkoholisme, nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Det er også påkrevet med forlenget postoperativ overvåking av disse pasientene.

Det forventes at nyfødte er særlig følsomme overfor de respirasjonshemmende effektene av sufentanil i likhet med andre opioider. Hos spedbarn er det bare rapportert begrensede data etter intravenøs administrasjon. På grunn av den store variabiliteten i farmakokinetiske parametere hos nyfødte foreligger det en risiko for over- eller underdosering av sufentanil i nyfødtpperioden. Se også pkt. 4.2 og 5.2. Sikkerhet og effekt av epidural sufentanil hos barn under 1 år har enda ikke blitt fastslått (se også pkt. 4.2 og 5.1). Derfor bør nytte/risikoforholdet vurderes nøye før sufentanil brukes hos nyfødte og spedbarn.

Muskelrigiditet, som også kan omfatte torakale respirasjonsmuskler, kan oppstå, men kan unngås med følgende tiltak: ved langsom intravenøs (i.v.) injeksjon (vanligvis tilstrekkelig ved lave doser), ved premedisinering med benzodiazepiner, og ved bruk av muskelrelaksantia.

Bradykardi og mulig hjerterestans kan oppstå hvis pasienten har fått en utilstrekkelig mengde antikolinerge midler eller når sufentanil kombineres med ikke-vagolytiske muskelavslappende midler. Bradykardi kan behandles med atropin.

De takykardielle effektene som er forårsaket av administrasjon av pankuron kan overstige den induerte bradykardien.

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

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD - *opioid use disorder*) kan utvikles ved gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Sufentanil hameln kan føre til overdose og/eller dødsfall.

Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med personlig historie eller familiehistorie (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 med korte intervaller i lengre perioder kan føre til utvikling av abstinenssyndrom etter avsluttet behandling. Symptomer etter seponering av Sufentanil-hameln, inkludert takykardi, hypertensjon og agitasjon, er rapportert som sjeldent ved brå seponering, spesielt etter langvarig administrering på mer enn 3 dager. Der det er rapportert, har gjeninnføring og nedtrapping av infusjonen vært fordelaktig. Bruk av Sufentanil-hameln hos mekanisk ventilerte intensivpasienter anbefales ikke ved behandlingsvarighet på mer enn 3 dager.

#### Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA- *central sleep apnea*) og søvnrelatert hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Vurder å redusere den totale opioid-dosen for pasienter med CSA.

#### 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 det kan være nødvendig med en gjennomgang av behandlingen.

#### Gastrointestinale effekter

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

Sufentanil som en  $\mu$ -opioidreseptoragonist kan forårsake spasme av Oddis sfinkter. Derfor bør sufentanil brukes med forsiktighet hos pasienter med galleveissykdom, inkludert akutt pankreatitt.

Dette legemidlet inneholder 3,54 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

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

#### Sedative legemidler, som benzodiazepiner eller relaterte legemidler

Samtidig bruk av opioider og sedative legemidler, slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dosen og varigheten ved samtidig bruk bør være begrenset (se pkt. 4.4). Samtidig administrasjon av benzodiazepiner kan medføre en reduksjon av blodtrykket.

#### Gabapentinoider

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

#### Andre hemmere av sentralnervesystemet (CNS)

Legemidler som barbiturater, opioider, nevroleptika, generelle anestetika og andre ikke-selektive CNS-depressiva (f.eks. alkohol) kan potensere 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.

#### **Effekten av sufentanil på andre legemidler**

Etter administrasjon av sufentanil bør dosen av andre CNS-hemmere reduseres. Dette er særlig viktig etter kirurgi siden dyp analgesi er ledsaget av markert respirasjonsdepresjon som kan vedvare eller oppstå igjen i den postoperative perioden. Administrasjon av et CNS-hemmende middel, som et benzodiazepin i denne perioden kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon disproportjonalt (se ovenfor).

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

Sufentanil metaboliseres hovedsakelig via CYP 3A4-enzymet. Det er likevel ikke observert noen hemmende effekt av erytromycin (en kjent CYP 3A4-enzymhemmer) *in vivo*. Selv om kliniske data mangler, antyder *in vitro*-data at potente CYP 3A4-enzymhemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir) kan hemme metabolismen av sufentanil. Dette kan øke risikoen for forlenget eller forsinket respirasjonsdepresjon. Samtidig bruk av slike legemidler krever derfor spesiell overvåkning og pleie av pasienter; særlig kan en dosereduksjon av sufentanil bli nødvendig.

Dersom høye doser av sufentanil og nitrogenoksid administreres samtidig, kan det oppstå en reduksjon av blodtrykk, puls og minuttvolum.

#### **Serotonerge legemidler, inkludert monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)**

Samtidig administrasjon av sufentanil og et serotonergt middel, f.eks. en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin/noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller en MAO-hemmer, kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand. MAO-hemmere må ikke inntas 2 uker før eller samtidig som Sufentanil hameln injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning blir gitt.

Samtidig administrasjon av sufentanil og vekuron eller suksametonium kan medføre induksjon av bradykardi, spesielt hvis pulsen allerede er sakte (f.eks. hos pasienter som får kalsiumblokkere eller betablokkere). Det tilrådes derfor å redusere dosen av ett eller begge legemidlene.

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

#### **Graviditet**

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. Sufentanil penetrerer placenta raskt med lineær økning til maternal konsentrasjon. En ratio på 0,81 ble påvist for venøs konsentrasjon i navlestrengen: maternal venøs konsentrasjon.

Intravenøs bruk under fødsel eller før avklemming av navlestrengen under keisersnitt anbefales ikke på grunn av muligheten for respirasjonsdepresjon hos det nyfødte barnet. Dette er i motsetning til epidural bruk under fødsel.

Kontrollerte kliniske studier under fødsel har vist at sufentanil som tillegg til epidural bupivakain i totaldose opptil 30 mikrogram ikke har noen skadelig effekt hverken på mor eller den nyfødte. Etter epidural administrasjon av en total dose som ikke overskrider 30 mikrogram, ble gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner på 0,016 ng/ml påvist i navlestrengen. Et antidot for barnet bør alltid være tilgjengelig.

#### **Amming**

Sufentanil utskilles i morsmelk hos mennesker. Det må tas en beslutning om ammingen eller behandlingen med sufentanil skal avbrytes, og man må vurdere fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen. Amming kan gjenopptas 24 timer etter siste bruk av sufentanil.

#### Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på effekten av sufentanil på fertilitet. Studier hos rotte har vist redusert fertilitet og økt embryodødelighet (se pkt. 5.3).

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

Pasienter bør kjøre bil eller bruke maskiner bare hvis det er gått tilstrekkelig tid etter administrasjon av sufentanil. Pasienten bør ikke sendes hjem uten følge og bør tilrådes til å avstå fra inntak av alkohol.

#### **4.8 Bivirkninger**

Sikkerheten av sufentanil ble evaluert hos 650 sufentanilbehandlede forsøkspersoner som deltok i 6 kliniske studier. Av disse deltok 78 personer i 2 studier med sufentanil administrert intravenøst som et anestetisk middel for innledning og vedlikehold av anestesi hos personer som gjennomgikk større kirurgiske inngrep (koronararterie bypassoperasjon eller åpen hjertekirurgi). De resterende 572 pasientene deltok i 4 studier hvor epidural sufentanil ble gitt som en postoperativ smertelindring eller som tillegg til bupivakain under fødsel. Disse pasientene tok minst 1 dose sufentanil og ga sikkerhetsdata. Basert på samlede sikkerhetsdata fra disse studiene, var de mest vanlige ( $\geq 5\%$  insidens) bivirkningene var (angitt som % insidens): sedasjon (19,5), pruritus (15,2), kvalme (9,8) og oppkast (5,7).

Inkludert de ovennevnte bivirkningene viser tabellen som følger hvilke bivirkninger som er blitt rapportert ved bruk av sufentanil enten i kliniske studier eller i erfaringer etter markedsføring. De oppgitte frekvenskategorier benyttes på følgende måte:

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| 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 $< 1/1000$ )            |
| Svært sjeldne: ( $< 1/10\ 000$ )                        |
| Ikke kjent: (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) |

| <b>Organklasser</b>                        | <b>Frekvenskategori</b> | <b>Bivirkning</b>                                                                                                                |
|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b> | Mindre vanlige:         | Rinitt                                                                                                                           |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>       | Mindre vanlige:         | Hypersensitivitet                                                                                                                |
|                                            | Ikke kjent:             | Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon                                                                 |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>               | Mindre vanlige:         | Apati, nervøsitet                                                                                                                |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>              | Svært vanlige:          | Sedasjon                                                                                                                         |
|                                            | Vanlige:                | Neonatal tremor, svimmelhet, hodepine                                                                                            |
|                                            | Mindre vanlige:         | Intraoperative muskelbevegelser<br>Ataksi, neonatal dyskinesi, dystoni, hyperrefleksi, hypertoni, neonatal hypokinesi, somnolens |
|                                            | Ikke kjent:             | Tonisk-kloniske bevegelser (ufrivillige muskelkontraksjoner), eufori, vertigo, koma, kramper                                     |
| <b>Øyesykdommer</b>                        | Mindre vanlige:         | Synsforstyrrelser                                                                                                                |



|                                                                  |                 |                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Ikke kjent:     | Miose                                                                                                                                      |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                           | Vanlige:        | Takykardi                                                                                                                                  |
|                                                                  | Mindre vanlige: | Atrioventrikulær blokk, cyanose, bradykardi, arytmi, Unormalt EKG, asystoli                                                                |
|                                                                  | Ikke kjent:     | Hjertestans                                                                                                                                |
| <b>Karsykdommer</b>                                              | Vanlige:        | Hypertensjon, hypotensjon, blekhet                                                                                                         |
|                                                                  | Ikke kjent:     | Sjokk                                                                                                                                      |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    | Vanlige:        | Neonatal cyanose                                                                                                                           |
|                                                                  | Mindre vanlige: | Bronkospasme, hypoventilering, dysfoni, hoste, hikke, respiratoriske sykdommer                                                             |
|                                                                  | Ikke kjent:     | Pustestans, apné, respirasjonsdepresjon, lungeødem, laryngospasme                                                                          |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | Vanlige:        | Kvalme, oppkast                                                                                                                            |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                | Svært vanlige:  | Kløe                                                                                                                                       |
|                                                                  | Vanlige:        | Misfarging av huden                                                                                                                        |
|                                                                  | Mindre vanlige: | Allergisk dermatitt, hyperhidrose, utslett, neonatal utslett, tørr hud                                                                     |
|                                                                  | Ikke kjent:     | Erytem                                                                                                                                     |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 | Vanlige:        | Muskelrykninger                                                                                                                            |
|                                                                  | Mindre vanlige: | Ryggsmarter, neonatal hypotoni, Stivhet i skjelettmuskulatur (inkludert stivhet i brystveggen)                                             |
|                                                                  | Ikke kjent:     | Muskelspasmer                                                                                                                              |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             | Vanlige:        | Urinretensjon, urininkontinens                                                                                                             |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Vanlige:        | Feber                                                                                                                                      |
|                                                                  | Mindre vanlige: | Frysninger, hypotermi, redusert kroppstemperatur, økt kroppstemperatur, reaksjoner på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, smerte |

#### Pediatrisk populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er forventet 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 Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

### Tegn og symptomer

Overdosering av sufentanil manifesteres primært som forsterket farmakologisk respons. Avhengig av den individuelle sensitiviteten, blir det kliniske bildet primært bestemt av graden av respirasjonsdepresjon som kan variere i alvorlighetsgrad fra bradypné til apné, På grunn av de farmakologiske egenskapene til sufentanil kan denne respirasjonsdepresjonen oppstå allerede i det terapeutiske doseområdet (i.v.: > 0,3 mikrogram/kg kroppsvekt). Da sufentanil blir administrert under kontrollerte betingelser, bør håndteringen av slike symptomer være sikret.

### Behandling

I tilfelle av hypoventilering eller apné, bør oksygen administreres og respirasjonen bør assisteres eller kontrolleres som angitt. En spesifikk opioidantagonist, som nalokson, bør brukes for å kontrollere respirasjonsdepresjon. Dette utelukker ikke bruken av mer umiddelbare mottiltak.

Respirasjonsdepresjonen kan vare lenger enn effekten av antagonisten; ytterligere doser av sistnevnte kan derfor være påkrevet.

Hvis respirasjonsdepresjonen er forbundet med muskelrigiditet, kan det være påkrevet med intravenøs muskelrelaksantium for å fasilitere assistert/kontrollert respirasjon.

Pasienten bør overvåkes nøye, kroppstemperatur og adekvat væskeinntak bør opprettholdes. Ved alvorlig eller vedvarende hypotensjon bør muligheten for hypovolemi vurderes, og hvis denne foreligger, bør det korrigeres med relevant parenteral væsketilførsel

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe; generelle anestetika. opioidanestetika, ATC-kode: N01AH03

Sufentanil er et svært potent opioid analgetikum, og en spesifikk  $\mu$ -agonist med en 7 – 10 ganger større affinitet til  $\mu$ -reseptorer, sammenlignet med fentanyl. Sufentanil har en meget større potent analgetisk effekt enn fentanyl mens hemodynamisk stabilitet og en god oksygenering av myokard opprettholdes med sufentanil. Maksimal effekt oppnås i løpet av noen få minutter etter intravenøs administrasjon. Farmakologisk undersøkelser rapporterer om kardiovaskulær stabilitet og EEG-kurver som er de samme som for fentanyl. Det var hverken immunsuppressive eller hemolytiske effekter og heller ikke stimulert frisetting av histamin. I likhet med andre opioider kan sufentanil forårsake bradykardi ved mulig påvirkning på sentrale vaguskjerner. Pankuronindusert pulsøkning blir ikke eller bare delvis redusert av sufentanil.

Sufentanil har en høy sikkerhetsindeks ( $LD_{50}/ED_{50}$  for den laveste graden av analgesi) hos rotte; med 25211, er indeksen høyere enn med fentanyl (277) og morfin (69,5).

Den begrensede akkumulasjonen inn og hurtige eliminasjonen ut fra lagrings-kompartments gjør det mulig med hurtig oppvåkning. Dybden på analgesien er doseavhengig og kan justeres etter behov til smertenivået under inngrepet.

Flere effekter som er forårsaket av sufentanil (spesielt respirasjonsdepresjon) kan oppheves ved administrasjon av en antagonist som nalokson.

### 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 mikrogram/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 mikrogram/kg som postoperativ smertelindring.

En epidural bolusdose på 0,1 mikrogram/kg sufentanil etterfulgt av en epidural infusjon på 0,03–0,3 mikrogram/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

Resultatene av undersøkelser med bruk av intravenøse doser på 250–1500 mikrogram sufentanil der blodprøver og måling av serumkonsentrasjoner var mulig over lang tid var som følger: Halveringstiden i distribusjonsfasen var 2,3–4,5 minutter og 35–73 minutter, gjennomsnittlig halveringstid (område) for terminal eliminasjon 784 (656–938) minutter, distribusjonsvolumet i sentralt kompartiment 14,2 liter, distribusjonsvolumet ved steady state 344 liter og clearancehastigheten 917 ml/minutt.

Som en følge av den metodologiske påvisningsgrensen, var halveringstiden for eliminasjon etter dosen på 250 mikrogram signifikant kortere (240 minutter) enn etter dosen med 500–1500 mikrogram (10–16 timer).

Det er halveringstiden i distribusjonsfasen fremfor halveringstiden for eliminasjon som er den bestemmende faktor for hastigheten av fallet i plasmakonsentrasjoner fra terapeutisk til subterapeutisk område. Sufentanil viste lineær farmakokinetikk i doseområdet som ble undersøkt.

Biotransformasjon av virkestoffet foregår primært i lever og tynntarm. Omtrent 80 % av dosen som blir administrert skilles ut innen 24 timer og bare 2 % av dosen elimineres som uforandret legemiddel. Plasmaproteinbindingen for sufentanil er 92,5 %.

Det ble påvist svært lave konsentrasjoner i plasma etter administrasjon av 3–30 mikrogram sufentanil epiduralt både hos friske frivillige og hos fødende. Sufentanil ble også påvist i blod fra navlestrengen. Maksimale plasmakonsentrasjoner av sufentanil oppnås i løpet av 10 minutter etter epidural administrasjon og er 4–6 ganger lavere enn de som oppnås etter intravenøs administrasjon. Tillegg av adrenalin (50–75 mikrogram) reduserer den initiale absorpsjonsraten av sufentanil med 25 %–50 %.

### 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 spedbarn, 91,9 % hos barn og 92,5 % hos voksne.

Etter administrasjon av en intravenøs sufentanilbolus på 10–15 mikrogram/kg hos pediatriske pasienter ved hjertekirurgi, kan farmakokinetikken til sufentanil beskrives ved en trieksponensiell kurve som hos voksne (tabell 1). Clearance normalisert etter kroppsvekt ble vist å være høyere hos spedbarn 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 uteliggende observasjon på 21,4 ml/min). Nyfødte viste seg å ha større distribusjonsvolum ved steady state og forlenget eliminasjonshalveringstid. Farmakodynamiske forskjeller som følge av forskjeller i farmakokinetiske parametere kan være større dersom den ubundne fraksjonen tas med i beregningen.

Tabell 1: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for sufentanil hos barn etter administrasjon av 10 til 15 mikrogram/kg sufentanil som en enkel intravenøs bolus (N = 28).

| Aldersgruppe | N | V <sub>dss</sub> | T <sub>1/2β</sub> | Clearance |
|--------------|---|------------------|-------------------|-----------|
|--------------|---|------------------|-------------------|-----------|

|                          |   | <b>(l/kg)<br/>Gjennomsnitt<br/>(± SD)</b> | <b>(min)<br/>Gjennomsnitt<br/>(± SD)</b> | <b>(ml/kg/min)<br/>Gjennomsnitt<br/>(± SD)</b> |
|--------------------------|---|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 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 mikrogram/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 mikrogram/kg sufentanilbolus etterfulgt av kontinuerlig epidural infusjon inneholdende sufentanil 0,08 mikrogram/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**

Effekter på reproduksjon (reduisert fertilitet, embryotoksiske effekter, føtotoksiske effekter, forekomst av neonatal mortalitet) ble sett hos rotte og kanin bare etter administrasjon av doser som er toksiske hos mordyret (2,5 ganger human dose i 10 - 30 dager). Det er ikke rapportert teratogene effekter. Langtidsundersøkelser av det karsinogene potensialet til sufentanil hos dyr er ikke publisert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

natriumklorid  
sitronsyremonohydrat (for justering av pH)  
vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Sufentanilsitrat er fysisk inkompatibelt med diazepam, lorazepam, fenobarbitalnatrium, fenytoinnatrium og tiopentalnatrium.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

#### Holdbarhet under bruk

Produktet bør brukes umiddelbart etter anbrudd.

#### Holdbarhet etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynningene (se pkt. 6.6) er vist i 72 timer ved 20–25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn

24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter første gangs åpning og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Ampulle (fargeløst glass type I)

##### *Sufentanil hameln 5 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:*

Originalpakning som inneholder 5 ampuller med 2 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 10 ampuller med 2 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 5 ampuller med 10 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 10 ampuller med 10 ml oppløsning

##### *Sufentanil hameln 50 mikrog/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:*

Originalpakning som inneholder 5 ampuller med 1 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 10 ampuller med 1 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 5 ampuller med 5 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 10 ampuller med 5 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 5 ampuller med 20 ml oppløsning

Originalpakning som inneholder 10 ampuller med 20 ml oppløsning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Legemidlet skal kontrolleres visuelt for synlige urenheter, skade på beholderen eller andre synlige tegn på skade før administrasjon. Oppløsningen skal kastes dersom det observeres noen av disse manglene.

Legemidlet kan blandes med Ringerlaktat oppløsning, 0,9 % NaCl eller 5 % glukose infusjonsvæske, oppløsning. For epidural bruk kan legemidlet blandes med 0,9 % NaCl og/eller bupivakainoppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Tyskland

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mikrog/ml: 21-14082

50 mikrog/ml: 21-14083

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

03.02.2023