

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sufentanil hameln 5 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning  
Sufentanil hameln 50 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sufentanil hameln 5 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

1 ml lösning innehåller 5 mikrogram sufentanil (vilket motsvarar 7,5 mikrogram sufentanilcitrat).

Varje ampull med 2 ml lösning innehåller 10 mikrogram sufentanil (vilket motsvarar 15 mikrogram sufentanilcitrat).

Varje ampull med 10 ml lösning innehåller 50 mikrogram sufentanil (vilket motsvarar 75 mikrogram sufentanilcitrat).

Sufentanil hameln 50 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

1 ml lösning innehåller 50 mikrogram sufentanil (vilket motsvarar 75 mikrogram sufentanilcitrat).

Varje ampull med 1 ml lösning innehåller 50 mikrogram sufentanil (vilket motsvarar 75 mikrogram sufentanilcitrat).

Varje ampull med 5 ml lösning innehåller 250 mikrogram sufentanil (vilket motsvarar 375 mikrogram sufentanilcitrat).

Varje ampull med 20 ml lösning innehåller 1000 mikrogram sufentanil (vilket motsvarar 1500 mikrogram sufentanilcitrat).

Hjälpämne med känd effekt

Sufentanil hameln injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 0,15 mmol (eller 3,54 mg) natrium per 1 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Lösningen är klar och färglös.

(pH 3,5–5,0)

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Användning hos vuxna

Intravenös administrering av sufentanil är indicerat för användning vid anestesi under alla kirurgiska ingrepp på intuberade och mekaniskt ventilerade patienter:

- som en analgetisk komponent vid induktion och underhåll av balanserad narkos.
- som anestesimedel för induktion och underhåll av balanserad narkos.

Vid epidural administrering är sufentanil indicerat som analgetikum i tillägg till epiduralt bupivakain:

- för postoperativ behandling av smärta efter allmänkirurgi, thorax- och ortopediska operationer samt kejsarsnitt.
- för behandling av smärta under värkarbete och vaginal förlossning.

#### Användning hos barn

Intravenöst sufentanil är indicerat som analgetikum för användning under induktion och/eller underhåll av balanserad generell anestesi hos barn över 1 månads ålder.

Epiduralt sufentanil är indicerat för användning hos barn i åldern 1 år och däröver för postoperativ smärtlindring efter allmän kirurgi, thorax- eller ortopediska ingrepp.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Sufentanil får endast ges av narkosläkare eller läkare väl förtrogna med dess användning och verkningsmekanismer eller under sådan läkares överinsyn. Epidural administrering måste göras av en läkare med tillräcklig erfarenhet av epidural appliceringsteknik. Korrekt placering av nålen eller katetern måste kontrolleras före administrering.

Dosering bör avgöras från fall till fall utifrån patientens ålder och kroppsvikt samt klinisk situation (diagnos, samtidig medicinering, anestesiutförande samt ingreppets varaktighet och typ). Effekten av den initiala dosen bör tas med i beräkningen av tilläggsdoser.

För att undvika risken för bradykardi är det rekommenderat att injicera en liten dos antikolinergikum omedelbart innan narkosinduktion. Illamående och kräkningar kan förebyggas genom administrering av ett antiemetikum. Beroende på indikation gäller följande administreringsätt och dosering:

### **Intravenös administrering:**

- Dosering för vuxna och ungdomar:
- Som en analgetisk komponent vid balanserad generell anestesi som induceras och upprätthålls med flera narkosmedel:  
*Initialdos* – som långsam intravenös bolus eller infusion över 2–10 minuter: 0,5–2 mikrogram sufentanil/kg kroppsvikt.  
 Effektens varaktighet är dosberoende. Effektens varaktighet för en dos på 0,5 mikrogram sufentanil/kg kroppsvikt är cirka 50 minuter.  
  
*Underhållsdos* – ges intravenöst vid tecken på ytlig anestesi: 10 - 50 mikrogram sufentanil (cirka 0,15–0,7 mikrogram/kg kroppsvikt).  
  
 Väkningsfas – under denna fas måste dosen minskas mycket långsamt.
- Som narkosmedel för induktion/underhåll av anestesi:  
*Initialdos* – långsam intravenös injektion eller kortvarig infusion över 2–10 minuter: 7-20 mikrogram sufentanil/kg kroppsvikt.  
  
*Underhållsdos* – ges intravenöst vid tecken på ytlig anestesi: 25 - 50 mikrogram sufentanil (cirka 0,36–0,7 mikrogram/kg kroppsvikt).  
 Underhållsdoser på 25-50 mikrogram sufentanil är oftast tillräckligt för att bevara stabil kardiovaskulär status under narkos.
- Obs!  
 Underhållsdoser bör justeras enligt den enskilda patientens behov och förväntad återstående operationstid.
- Dosering till barn > 1 månad:  
 På grund av de farmakokinetiska parametrarnas stora variabilitet hos nyfödda kan inga tillförlitliga dosrekommendationer ges. Se även Avsnitt 4.4 och 5.2.

Premedicinering med ett antikolinergikum som t.ex. atropin rekommenderas för alla doser om inte detta är kontraindicerat.

□ Induktion av anestesi:

Sufentanil kan ges som en långsam bolusinjektion på 0,2–0,5 mikrogram/kg under 30 sekunder eller längre tid i kombination med anestetiskt induktionsmedel. För större kirurgiska ingrepp (t.ex. hjärtoperationer) kan doser på upp till 1 mikrogram/kg ges.

□ Underhåll av anestesi till ventilerade patienter:

Sufentanil kan ges som en del av balanserad anestesi. Doseringen är beroende av dosen på samtida narkosmedel samt typ av kirurgiskt ingrepp och dess varaktighet. En initialdos på 0,3-2 mikrogram/kg som ges som en långsam bolusinjektion under minst 30 sekunder kan följas av ytterligare bolusdoser på 0,1–1 mikrogram/kg efter behov upp till som högst totalt 5 mikrogram/kg vid hjärtoperationer.

Obs!

Underhållsdoser bör justeras enligt den enskilda patientens behov och förväntad återstående operationstid. Med tanke på barns högre clearance kan högre doser eller mer frekvent administrering krävas för denna patientgrupp.

Sufentanil som enda narkosmedel givet i form av bolusdoser gav inte tillförlitligt narkosdjup och krävde tillägg av anestesimedel.

**Epidural administrering:**

• Dosering för vuxna:

Epidural administrering som tilläggsanalgetikum till epiduralt bupivakain:

□ för behandling av postoperativ smärta efter allmän kirurgi, thorax- och ortopediska ingrepp samt kejsarsnitt:

Intraoperativt kan en laddningsdos ges epiduralt: 10-15 ml bupivakain 0,25 % plus 1 mikrogram sufentanil/ml.

Postoperativt bör en kontinuerlig epidural infusion av bupivakain 0,175 % plus 1 mikrogram sufentanil/ml ges som bakgrundsinfusion för analgesi med en initial takt på 5 ml i timmen och individuellt justerad takt på 4-14 ml i timmen för underhåll. Ytterligare bolusinjektioner på 2 ml bör ges vid behov. En blockeringstid på 20 minuter rekommenderas.

□ för behandling av smärta under värkarbete och vaginal förlossning:

Ett tillägg på 10 mikrogram sufentanil till epiduralt bupivakain (0,125-0,25 %) leder till förlängd och förbättrad analgesi. En injektionsvolym på 10 ml har visats vara optimal. För bättre blandning bör först sufentanil och sedan bupivakain dras upp till önskad mängd.

Vid behov kan den optimala totalvolymen på 10 ml uppnås genom spädning med 9 mg/ml natriumkloridlösning. Vid behov kan två ytterligare injektioner av kombinationen ges. En totaldos på 30 mikrogram sufentanil bör inte överskridas.

• Dosering för barn:

Sufentanil får endast ges epiduralt till barn av narkosläkare som är särskilt utbildade i pediatrik epidural anestesi och i hantering av andningsdepression av opioider. Lämplig återupplivningsutrustning, inklusive utrustning för att säkerställa fria luftvägar och en opioidantagonist bör vara lättillgängliga.

Pediatrika patienter måste övervakas för tecken på andningsdepression under minst 2 timmar efter epidural administrering av sufentanil.

Användande av epidural sufentanil på pediatrika patienter har endast dokumenterats vid ett begränsat antal fall.

- Barn > 1 år:  
En enstaka bolusdos av 0,25–0,75 mikrogram/kg sufentanil givet intraoperativt ger smärtlindring under 1 till 12 timmar. Varaktigheten för effektiv analgesi påverkas av det kirurgiska ingreppet och samtidig användning av epidural lokalanestetikum av amidtyp.
- Barn < 1 år:  
Säkerhet och effekt av sufentanil hos barn under 1 år har ännu inte fastställts (se även avsnitt 4.4 och 5.1).  
Tillgänglig information för barn äldre än 3 månader finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.  
För nyfödda och spädbarn under 3 månader finns inga data tillgängliga.

#### **Särskilda försiktighetsåtgärder vid dosering:**

Generellt sett behöver äldre och försvagade patienter en lägre dos. Halveringstiden för eliminering av sufentanil är inte förlängd hos äldre, men det finns en ökad risk för kardiovaskulär påverkan. Föreslagen totaldos bör noggrant titreras till patienter med något av följande tillstånd: okompenserad hypotyreos, lungsjukdom (särskilt om vitalkapaciteten är nedsatt), obesitas och alkoholism. Förlängd postoperativ övervakning rekommenderas för dessa patienter.

Möjligheten för nedsatt eliminering bör övervägas vid lever- och njurinsufficiens och dosen minskas därefter.

Patienter som står på kronisk opioidbehandling eller med ett tidigare opioidmissbruk kan behöva högre doser.

Varaktigheten för användning beror på förväntad operationstid.

Sufentanil kan ges som en enkeldos eller i upprepade doser.

Administrering av snabba bolusinjektioner bör undvikas. Om sufentanil ges i kombination med ett lugnande medel bör läkemedlen ges i enskilda sprutor.

Behandlingstidens längd vid epidural administrering beror på den kliniska utvecklingen. Tillräckliga kliniska data finns inte för behandlingstid lägre än fem postoperativa dagar.

#### **Administreringssätt**

Intravenös eller epidural användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Användning av sufentanil är kontraindicerat för patienter:

- med överkänslighet mot den aktiva substansen, andra morfinliknande preparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- med sjukdomar där andningsdepressioner måste undvikas,
- med akut hepatisk porfyri,
- med samtidig användning av MAO-hämmare eller som har tagit MAO-hämmare under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5),
- med samtidig behandling med blandade morfinagonist-antagonister (t.ex. nalbufin, buprenorfin, pentazocin).
- Intravenös användning under förlossningsarbete eller före navelsträngen knips ihop under kejsarsnitt
- Generella kontraindikationer relaterade till regional anestesi ska beaktas vid epidural administrering av sufentanil.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Som med alla potenta opioider**

Andningsdepression är dosrelaterat och kan upphävas med särskilda opioidantagonist (naloxon), men upprepade doser av den senare kan vara nödvändiga eftersom andningsdepressionen kan pågå längre

än durationen av opioidantagonisten. Markerad andningsdepression åtföljer djupgående smärtlindring. Den kan kvarstå under den postoperativa perioden och om sufentanil har administrerats intravenöst kan den även återkomma. Patienter ska därför kvarstå under lämplig övervakning. Återupplivningsutrustning och opioidantagonister bör finnas lätt tillgängliga. Hyperventilering under anestesi kan förändra patientens svar på CO<sub>2</sub> vilket påverka andningen postoperativt.

#### Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av sufentanil och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva sufentanil samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt. Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Intravenöst sufentanil bör endast ges till intuberade och mekaniskt ventilerade patienter.

Icke-epileptiska (myo)kloniska rörelser kan förekomma.

Vid epidural administrering bör försiktighet iakttas i samband med andningsdepression eller nedsatt andningsfunktion samt vid förekomst av fosterskador. Patienten bör noggrant övervakas minst 1 timme efter varje dos då tidig andningsdepression kan uppstå.

Snabba bolus-injektioner av opioider bör undvikas till patienter med nedsatt cerebral cirkulation. Hos denna patientgrupp har man i enstaka fall noterat att den övergående sänkningen av medelartärtrycket åtföljas av kortvarig reduktion av det cerebrala perfusionstrycket.

Dosen bör minskas till äldre och försvagade patienter. Opioider bör titreras med försiktighet till patienter med något av följande tillstånd: okontrollerad hypotyreoos, lungsjukdom, minskad respiratorisk reserv, alkoholism och nedsatt lever- eller njurfunktion. Sådana patienter kräver även längre postoperativ övervakning.

Nyfödda förväntas vara särskilt känsliga för sufentanils andningshämmande effekter liksom är fallet med andra opioider. För spädbarn har endast begränsade data om sufentanil efter intravenös administrering rapporterats. På grund av de farmakokinetiska parametrarnas stora variabilitet hos nyfödda finns risk för över- eller underdosering av intravenöst sufentanil under neonatalperioden. Se även Avsnitt 4.2 och 5.2. Säkerheten och effekten av epiduralt sufentanil på barn under 1 år har ännu inte etablerats (se även avsnitt 4.2 och 5.1). Därmed bör nytta-riskförhållandet noggrant utvärderas före användande av sufentanil på nyfödda och spädbarn.

Induktion av muskelrigiditet, som även kan omfatta bröstmusklerna, kan förekomma, men kan förhindras med följande åtgärder: långsam intravenös injektion (vanligtvis tillräckligt vid låga doser), förmedicinering med bensodiazepiner och användning av muskelavslappnande medel.

Bradykardi och eventuellt hjärtstillestånd kan inträffa om patienten har fått en otillräcklig mängd antikolinergika eller om sufentanil kombineras med icke-vagolytiska muskelavslappnande medel. Bradykardi kan behandlas med atropin.

De takykardiska effekter som orsakas av administrering av pankuronium kan överstiga den inducerade bradykardin.

Opioider kan framkalla hypotoni, framför allt hos hypovolemiska patienter. Lämpliga åtgärder för att bibehålla ett stabilt arteriellt tryck ska vidtas.

#### Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykiskt beroende samt opioidmissbruk kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider.

Missbruk eller medveten felanvändning av Sufentanil hameln kan resultera i överdosering och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidmissbruk är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Patienter kommer att behöva övervakas för tecken på läkemedelssökande beteende (t.ex. för tidiga förfrågningar om förnyat recept). Detta inkluderar granskning av samtida opioider och psykoaktiva läkemedel (som bensodiazepiner). Hos patienter med tecken och symtom på opioidberoende ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

#### Utsättning av behandling och abstinenssyndrom

Upprepad administrering med täta intervall under längre perioder kan resultera i utveckling av abstinenssyndrom efter utsättning. Symtom efter utsättning av Sufentanil hameln, inklusive takykardi, hypertoni och oro, har rapporterats i sällsynta fall vid abrupt utsättning, särskilt efter långvarig administrering i mer än 3 dagar. Där detta rapporterats har återinsättning och nedtrappning av infusionen varit fördelaktig. Användning av Sufentanil hameln hos mekaniskt ventilerade intensivvårdspatienter rekommenderas inte under en längre behandlingstid än 3 dagar.

#### Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Opioidanvändning ökar risken för CSA på ett dosberoende sätt. Överväg att minska den totala opioiddosen hos patienter som uppvisar CSA.

#### Opioidinducerad hyperalgesi

Liksom med andra opioider ska risken för opioidinducerad hyperalgesi övervägas om patienten inte uppnår tillräcklig smärtkontroll trots ökad dos sufentanil. En dosminskning eller utsättning av sufentanilbehandling eller översyn av behandlingen kan vara indicerad.

#### Effekter på magtarmkanalen

Sufentanil är en  $\mu$ -opioidreceptoragonist vilket gör att det kan försämra mag-tarmkanalens motilitet. Därför ska Sufentanil hameln användas med försiktighet hos patienter med risk för ileus.

Sufentanil är en  $\mu$ -opioidreceptoragonist vilket gör att det kan orsaka spasmer i Oddis sfinkter. Därför ska Sufentanil hameln användas med försiktighet hos patienter med gallvägssjukdom, inklusive akut pankreatit.

Detta läkemedel innehåller 3,54 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av bensodiazepiner kan leda till en sänkning av blodtrycket.

#### Gabapentinoider

Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

#### Andra CNS-hämmare

Läkemedel såsom barbiturater, bensodiazepiner, neuroleptika, allmänna narkosmedel och andra icke-selektiva CNS-hämmande (t.ex. alkohol) kan förstärka den andningsdeprimerande effekten av opioider.

När patienter har fått sådana CNS-hämmande läkemedel, kommer dosen av sufentanil som krävs att vara mindre än vanligt. Samtidig användning av sufentanil hos patienter som spontanandas kan öka risken för andningsdepression, djup sedering, koma och dödsfall.

#### **Sufentanils inverkan på andra läkemedel**

Efter administrering av sufentanil ska dosen av andra CNS-dämpande läkemedel sänkas. Detta är särskilt viktigt efter ett kirurgiskt ingrepp eftersom djup analgesi åtföljs av uttalad andningsdepression vilken kan kvarstå eller återkomma under den postoperativa perioden. Administrering av CNS-hämmare som bensodiazepin under denna period kan öka risken för andningsdepression på ett oproportionerligt vis (se ovan).

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

Sufentanil metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450 3A4 enzymet. Däremot har ingen *in vivo*-hämmning av erytromycin (en känd cytokrom P450 3A4 enzymhämmare) observerats. Trots att kliniska data saknas tyder *in vitro*-data på att andra potenta cytokrom P450 3A4-enzymhämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol och ritonavir) kan hämma metabolismen av sufentanil. Detta kan innebära ökad risk för förlängd eller fördröjd andningsdepression. Samtidig användning av dessa läkemedel kräver specialistvård och särskild observation av patienterna. I synnerhet kan det vara nödvändigt att sänka dosen av sufentanil.

Om höga doser av sufentanil och kväveoxid ges samtidigt kan detta sänka blodtryck, hjärtrytm och hjärtminutvolym.

#### **Serotonerga läkemedel, inklusive monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)**

Samtidig administrering av sufentanil och ett serotonergt medel, som exempelvis selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin/noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare), kan öka risken för serotoninsyndrom som är ett potentiellt livshotande tillstånd. Monoaminoxidashämmare får inte tas under de 2 veckorna före och under behandlingen med Sufentanil hameln.

Samtidig administrering av sufentanil och vekuronium eller suxametonium kan leda till inducering av bradykardi, särskilt om pulsen redan är långsam (t.ex. hos patienter som står på kalciumkanalblockerare eller  $\beta$ -blockerare). Det är därmed rekommenderbart att sänka dosen på ett eller båda läkemedlen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Säkerheten av intravenöst sufentanil under graviditet har inte fastställts men studier på djur har inte visat några teratogena effekter. Som med andra läkemedel bör nytta-riskförhållandet avvägas för patienten.

Sufentanil tar sig snabbt genom placentabarriären och stiger lineärt med ökande koncentration hos modern. Ett förhållande på 0,81 beräknades för navelvenskoncentration : venkoncentration hos modern.

Intravenös användning under förlossningsarbete eller före navelsträngen knips ihop under kejsarsnitt rekommenderas inte på grund av risk för andningsdepression hos det nyfödda barnet. Epidural administrering kan dock användas under förlossningsarbete.

Kontrollerade kliniska studier under förlossningsarbetet har visat att sufentanil som tillägg till epiduralt bupivakain i totaldos upp till 30 mikrogram inte har någon skadlig inverkan på modern eller den nyfödda. Efter epidural administrering av en totaldos som inte överstiger 30 mikrogram uppmättes en medelkoncentration i plasma på 0,016 ng/ml i navelvenen. En antidot för barnet bör alltid finnas tillhands.

### Amning

Sufentanil passerar över i modersmjölk. Ett beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller avsluta/avstå från behandlingen med sufentanil, samtidigt som hänsyn tas till amningens nytta för barnet och behandlingens nytta för kvinnan. Amning kan återupptas 24 timmar efter den sista administreringen av sufentanil.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om sufentanils effekter på fertiliteten. Studier på råttor har visat minskad fertilitet och ökad embryonal dödlighet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienter bör endast framföra fordon/använda maskiner om tillräcklig tid har förflutit sedan administreringen av sufentanil. Patienten bör inte skickas hem utan sällskap och bör uppmanas att undvika alkoholintag

## **4.8 Biverkningar**

Säkerheten för sufentanil utvärderades hos 650 personer som behandlades med sufentanil i sex kliniska studier. Av dessa deltog 78 personer i två studier där sufentanil administrerades intravenöst som anestetiskt induktionsmedel och underhåll av anesthesi hos patienter som genomgick större operationer (såsom kranskärlsoperation eller öppen hjärtkirurgi). Återstående 572 försökspersoner deltog i fyra studier där sufentanil administrerades epiduralt som postoperativ analgetika eller som analgetiskt adjuvans till epidural administrering av bupivakain under förlossningsarbete och vaginal födsel. Dessa personer fick minst 1 dos sufentanil och utgör säkerhetsdata. Utifrån sammantagna säkerhetsdata från dessa kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna följande ( $\geq 5\%$  incidens) biverkningarna (i % av fallen): sedering (19,5), pruritus (15,2), illamående (9,8) och kräkningar (5,7).

Förutom de ovan nämnda biverkningarna visar följande tabell biverkningar som rapporterats vid användande av sufentanil antingen från kliniska studier eller efter marknadsföring. Frekvenserna visas enligt följande:

Mycket vanliga:	( $\geq 1/10$ )
Vanliga:	( $\geq 1/100$ till $< 1/10$ )
Mindre vanliga:	( $\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$ )
Sällsynta:	( $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$ )
Mycket sällsynta:	( $< 1/10\ 000$ )
Ingen känd frekvens:	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvenskategori</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Mindre vanliga:	Rinit
	Ingen känd frekvens:	Överkänslighet
<b>Immunsystemet</b>	Mindre vanliga:	Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
	Ingen känd frekvens:	
<b>Psykiska störningar</b>	Mindre vanliga:	Apati, nervositet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga:	Sedering
	Vanliga:	Neonatal tremor, yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga:	Intraoperativa muskelrörelser



	Ingen känd frekvens:	Ataxi, neonatal dyskinesi, dystoni, hyperreflexi, hypertoni, neonatal hypokinesi, somnolens  Tonisk-kloniska rörelser (ofrivilliga muskelsammandragningar), eufori, vertigo, koma, spasmer
<b>Ögon</b>	Mindre vanliga:  Ingen känd frekvens:	Synstörningar  Mios
<b>Hjärtat</b>	Vanliga:  Mindre vanliga:  Ingen känd frekvens:	Takykardi,  atrioventrikulärt block, cyanos, bradykardi, arytm, abnormt EKG, asystoli  Hjärtstillestånd
<b>Blodkärl</b>	Vanliga:  Ingen känd frekvens:	Hypertoni, hypotoni, blekhet  Chock
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Vanliga:  Mindre vanliga:  Ingen känd frekvens	Neonatal cyanos  Bronkospasm, hypoventilering, dysfoni, hosta, hicka, andningsstörningar  Andningsstillestånd, apné, andningsdepression, pulmonärt ödem, laryngospasm
<b>Magtarmkanalen</b>	Vanliga:	Illamående, kräkningar
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mycket vanliga:  Vanliga:  Mindre vanliga:  Ingen känd frekvens:	Pruritus  Hudmissfärgningar  Allergisk dermatit, hyperhidros, utslag, neonatala utslag, torr hud  Erytem
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Vanliga:  Mindre vanliga:  Ingen känd frekvens:	Muskelryckningar  Ryggsmärta, neonatal hypotoni Skelettmuskelstelhet (inklusive bröstväggsstelhet)  Muskelspasmer
<b>Njurar och urinvägar</b>	Vanliga:	Urinretention, urininkontinens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Vanliga:  Mindre vanliga:	Pyrex  Frossa, hypotermi, sänkt kroppstemperatur, förhöjd kroppstemperatur, reaktion vid

		injektionsstället, smärta vid injektionsstället, smärta
--	--	--

### Pediatrik population

Frekvensen, typen och graden av biverkningar hos barn förväntas vara samma som hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

### Tecken och symtom

Överdoser av sufentanil visar sig som en förlängning av dess farmakologiska effekterna. Beroende på individens känslighet kan den kliniska bilden bestämmas främst utifrån graden av andningsdepression, som kan variera från bradypné till apné.

På grund av sufentanils farmakologiska egenskaper kan denna andningsdepression uppstå redan inom behandlingsintervallen (IV: > 0,3 mikrogram/kg kroppsvikt).

Eftersom sufentanil ges under kontrollerade förhållanden bör lämplig hantering av sådana symtom säkerställas.

### Behandling

I närvaro av hypoventilation eller apné skall syrgas administreras och andningen bör assisteras eller kontrolleras vid behov. En särskild opioidantagonist, såsom naloxon, bör användas enligt indikation för att kontrollera andningsdepressionen. Detta utesluter inte användning av flera omedelbara motåtgärder. Andningsdepressionen kan vara längre än effekten av antagonisten och ytterligare doser av den senare kan således behövas.

Om andningsdepressionen förknippas med muskelrigiditet kan ett intravenöst neuromuskulärt blockerande medel komma att krävas för att underlätta assisterad eller kontrollerad andning. Patienten bör observeras noggrant och kroppsvärme och adekvat vätskeintag ska upprätthållas. Om hypotonin är allvarlig eller om det kvarstår bör risken för hypovolemi övervägas och i förekommande fall kontrolleras med lämplig parenteral vätsketillförsel.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika; Opioidanestetika

ATC-kod: N01AH03

Sufentanil, ett mycket potent opioidanalgetikum, är en specifik  $\mu$ -agonist med sju till tio gånger högre affinitet till  $\mu$ -receptorer i jämförelse med fentanyl. Sufentanil har en mycket potentare analgetisk effekt än fentanyl samtidigt som hemodynamisk stabilitet och god syretillförsel till myokardiet upprätthålls vid användning av sufentanil. Maxeffekt uppnås inom några minuter efter intravenös administrering. Farmakologiska undersökningar har visat kardiiovaskulär stabilitet och EEG-mönster liknande dem för fentanyl. Inga immunsuppressiva eller hemolytiska effekter uppstod och histaminutsöndring stimulerades inte. Som är fallet med andra opioider kan sufentanil orsaka bradykardi genom möjliga effekter på centrala vaguskärnan. Pankuroniuminducerad höjning av hjärtfrekvens sänks måttligt eller inte alls av sufentanil.

Sufentanil har ett högt säkerhetsindex ( $LD_{50}/ED_{50}$  för lägsta analgetiska graden) hos råttor med ett förhållande på 25 : 211 är indexet högre än för fentanyl (277) eller morfin (69,5). Begränsad ackumulering i och snabb eliminering från kroppslager möjliggör snabb återhämtning. Analgetiskt djup är dosberoende och kan justeras efter smärtnivå under operation.

Flera effekter som orsakas av sufentanil (särskilt andningsdepression) kan avhjälpas genom administrering av en antagonist såsom naloxon.

#### Pediatrik population

##### Epidural administrering

Den genomsnittliga tiden till effektstart och varaktigheten av analgesi var  $3,0 \pm 0,3$  respektive  $198 \pm 19$  minuter efter epidural administrering av 0,75 mikrogram/kg sufentanil hos 15 barn i åldrarna 4 till 12 år.

Epiduralt sufentanil har endast administrerats till ett begränsat antal barn i åldern 3 månader till 1 år som en enstaka bolusdos på 0,25–0,75 mikrogram/kg för postoperativ smärthantering.

Hos barn äldre än 3 månader har en epidural bolusdos på 0,1 mikrogram/kg sufentanil följt av en epidural infusion av 0,03–0,3 mikrogram/kg/h kombination med lokalanestetikum av amidtyp gett effektiv postoperativ smärtlindring i upp till 72 timmar hos patienter efter subumbilikal kirurgi.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Resultaten av undersökningar av intravenösa doser sufentanil på 250–1 500 mikrogram där blodprov och mätningar av serumkoncentrationer var möjliga under en längre period var följande: Halveringstiden i distributionsfasen var 2,3–4,5 minuter samt 35–72 minuter, medelintervallet för halveringstiden för slutlig eliminering var 784 (656–938) minuter, den centrala distributionsvolymen var 14,2 liter, distributionsvolymen i steady state 344 liter och clearance 917 ml/minut.

På grund av metodens avkänningsbegränsningar var halveringstiden för eliminering efter dosen på 250 mikrogram avsevärt kortare (240 minuter) än efter doserna på 500-1 500 mikrogram (10-16 timmar).

Halveringstiden i distributionsfasen snarare än halveringstiden för eliminering är avgörande för hastigheten på minskning i plasmakoncentrationer inom och under behandlingsintervallet. Sufentanil uppvisade lineär farmakokinetik för de dosintervall som undersöktes.

Biotransformation av ämnet sker framförallt i lever och tunntarm. Nästan 80 % av dosen som ges elimineras inom 24 timmar, med endast 2 % i form av oförändrad substans. Plasmaproteinbindningen hos sufentanil är cirka 92,5 %.

Mycket låga koncentrationer av sufentanil kunde spåras i plasma efter administrering av 3-30 mikrogram sufentanil epiduralt hos friska försökspersoner eller födande kvinnor. Sufentanil spårades även i navelsträngsblod.

Maximala plasmakoncentrationer av sufentanil uppnåddes inom 10 minuter efter epidural administrering och är 4-6 gånger lägre än de som uppnås vid intravenös administrering. Tilläggsdos av epinefrin (50–75 mikrogram) minskar den initiala absorptionshastigheten av sufentanil med 25–50 %.

#### Pediatrik population

De farmakokinetiska informationen hos barn är begränsad.

##### *Intravenös administrering*

Plasmaproteinbindningen hos barn är lägre jämfört med vuxna och ökar med åldern. Hos nyfödda binds cirka 80,5 % till proteiner, i jämförelse med 88,5 % hos spädbarn, 91,9 % hos barn och 92,5 % hos vuxna.

Efter administrering av en intravenös sufentanil bolusdos på 10–15 mikrogram/kg hos pediatrika patienter som genomgår hjärtkirurgi kan farmakokinetiken för sufentanil beskrivas med en

triexponentiell kurva som hos vuxna (Tabell 1). Clearance normaliserat till kroppsvikt visade sig vara högre hos spädbarn och barn jämfört med ungdomar, vars clearance var jämförbart med det hos vuxna. Hos nyfödda var clearance signifikant reducerat och visade stor variation (intervall 1,2 till 8,8 ml/min/kg och ett avvikande värde på 21,4 ml/min). Nyfödda visade sig ha en större distributionsvolym i steady state och en förlängd halveringstid för eliminering. De farmakodynamiska skillnaderna beroende på i de farmakokinetiska parametrar kan vara större om hänsyn tas till den obunden fraktionen.

Tabell 1: Medelvärden för farmakokinetiska parametrarna för sufentanil hos barn efter administrering av 10–15 mikrogram/kg sufentanil som enstaka intravenös bolus (N=28).

Åldersgrupp	N	Vdss (l/kg) Medelvärde (± SD)	T1/2β (min) Medelvärde (±SD)	Clearance (ml/kg/min) Medelvärde (± SD)
Nyfödda (0 till 30 dagar)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Spädbarn (1 till 23 månader)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Barn (3 till 11 år)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Ungdomar (13 till 18 år)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = clearance normaliserat efter kroppsvikt; N = antal patienter som inkluderade i analysen; SD = standardavvikelse; T1/2β = halveringstid för eliminering; Vdss = distributionsvolym i steady state. Åldersintervallen som anges är desamma som på de barn som studerades.

#### *Epidural administrering*

Efter epidural administrering av 0,75 mikrogram/kg sufentanil hos 15 barn i åldern 4 till 12 år var plasmanivåerna som togs 30, 60, 120 och 240 minuter efter injektion inom intervallen  $0,08 \pm 0,01$  till  $0,10 + 0,01$  ng/ml.

Hos 6 barn mellan 5 och 12 år gamla som gavs 0,6 mikrogram/kg sufentanilbolus följt av kontinuerlig epiduralinfusion med 0,08 mikrogram/kg/timme sufentanil och 0,2 mg/kg/timme bupivakain i 48 timmar uppnåddes maxkoncentrationer cirka 20 min efter bolusinjektion i intervall från under kvantifikationsgränsen ( $< 0,02$  ng/ml) till 0,074 ng/ml.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Effekter på reproduktionsförmågan (nedsatt fertilitet, embryotoxiska effekter, fosterförgiftande effekter samt grad av neonatalmortalitet) sågs på råttan och kanin endast efter administrering av doser som var toxiska för moderdjuret (2,5 gånger mänsklig dos i 10 30 dagar). Inga teratogena effekter har rapporterats.

Långtidsstudier på sufentanils karcinogena potential på djur har inte publicerats.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

natriumklorid  
citronsyramonohydrat (för pH-justering)  
vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Sufentanilcitrat är fysiskt inkompatibelt med diazepam, lorazepam, fenobarbitalnatrium, fenytoinnatrium och tiopentalnatrium.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

#### Hållbarhet vid användning

Produkten ska användas direkt efter att förpackningen brutits.

#### Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av spädningarna (se avsnitt 6.6) har demonstrerats under 72 timmar vid 20–25 °C.

Ur mikrobiologiskt hänseende bör produkten användas direkt. Om den inte används direkt är förvaringstid och förhållande före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande och beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ampull (färglöst glas, typ I)

#### Sufentanil hameln 5 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

Originalförpackning med 5 ampuller om 2 ml lösning vardera

Originalförpackning med 10 ampuller om 2 ml lösning vardera

Originalförpackning med 5 ampuller om 10 ml lösning vardera

Originalförpackning med 10 ampuller om 10 ml lösning vardera

#### Sufentanil hameln 50 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning:

Originalförpackning med 5 ampuller om 1 ml lösning vardera

Originalförpackning med 10 ampuller om 1 ml lösning vardera

Originalförpackning med 5 ampuller om 5 ml lösning vardera

Originalförpackning med 10 ampuller om 5 ml lösning vardera

Originalförpackning med 5 ampuller om 20 ml lösning vardera

Originalförpackning med 10 ampuller om 20 ml lösning vardera

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>**

Produkten ska inspekteras visuellt efter partiklar, skador på behållaren eller synliga tecken på nedbrytning före administrering. Lösningen ska kasseras om några sådana defekter observeras.

Produkten kan blandas med Ringerlaktatlösning, 9 mg/ml natriumklorid eller 50 mg/ml glukoslösning för infusion. För epidural användning kan produkten blandas med 9 mg/ml natriumklorid och/eller bupivakainlösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1

31787 Hameln  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

62133 (5 mikrogram/ml)  
62134 (50 mikrogram/ml)

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2022-05-16

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-02-15