

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sufentanil hameln 5 mikrog/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektioestettä sisältää

5 mikrog sufentaniilia (vastaten 7,5 mikrog sufentaniilisitraattia)

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 10 mikrogrammaa sufentaniilia (vastaten 15 mikrogrammaa sufentaniilisitraattia).

Yksi 10 ml:n ampulli sisältää 50 mikrogrammaa sufentaniilia (vastaten 75 mikrogrammaa sufentaniilisitraattia).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Sufentanil hameln injektio-/infuusioneste, liuos sisältää 0,15 mmol (tai 3,54 mg) natriumia / 1 ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Injektioestete on kirkas ja väritön.

pH 3,5–5,0

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Sufentaniilin antaminen laskimoon on indisoitu anestesiassa kirurgisten toimenpiteiden aikana potilaille, joita ventiloidaan mekaanisesti endotrakeaalisen intubaation avulla:

- kipua lievittävänä komponenttina yhdistelmäanestesian induktiossa ja ylläpidossa.
- anestesia-aineena anestesian induktiossa ja ylläpidossa.

Sufentaniilin epiduraaliannostelu on indisoitu analgeettina epiduraalisen bupivakaiinin kanssa:

- postoperatiivisen kivun hoidossa yleiskirurgisissa, thorax-kirurgisissa ja ortopedisissä toimenpiteissä ja keisarinleikkauksessa.
- synnytyskivun hoidossa.

Lapset

Laskimoon annettava sufentaniili on tarkoitettu käytettäväksi kipulääkkeenä yli 1 kuukauden ikäisille lapsille balansoidun yleisanestesian induktiossa ja/tai ylläpitovaiheessa.

Epiduraalisesti annettava sufentaniili on tarkoitettu käytettäväksi 1 vuoden ikäisten ja vanhempien lasten postoperatiivisen kivun hoitoon yleiskirurgisten, rintakehän tai ortopedisten toimenpiteiden jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain lääkäreiden, jotka tuntevat sufentaniilin käytön ja vaikutukset tulisi antaa sufentaniilia tai sen pitäisi tapahtua heidän valvonnassaan. Epiduraaliannostelun tulee tapahtua epiduraaliannostelutekniikkaan asianmukaisesti perehtyneen lääkärin toimesta. Neulan ja katetrin oikea paikka on tarkastettava ennen annostelua.

Annos tulee määrittää yksilöllisesti potilaan iän ja painon sekä kliinisen tilanteen mukaan (kliininen diagnoosi, muu lääkitys, anestesiatoimenpiteet, leikkauksen tyyppi ja kesto). Alkuannoksen vaikutus tulee ottaa huomioon lisäännoksia määritettäessä.

Sydämen harvalyöntisyyden välttämiseksi on suositeltavaa antaa pieni määrä antikolinergia juuri ennen anestesian aloittamista. Pahoinvointi ja oksentelu voidaan välttää antamalla antiemeettia. Eri indikaatioista riippuen, annostelu ja annokset ovat seuraavat:

Annostus laskimoon:

- Annostus aikuisille ja nuorille:

- Analgeettisena komponenttina yhdistelmäanestesiassa, jonka induktioon ja ylläpitoon käytetään useampia anestesia-aineita:

Alkuannos – laskimoon hitaana bolusinjektiona tai -infuusiona, joka kestää 2–10 minuuttia: 0,5-2 mikrog sufentaniilia/kg.

Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta. Annoksen 0,5 mikrog/kg sufentaniilia vaikutuksen kesto on noin 50 minuuttia.

Ylläpitoannos - laskimoon, kun havaitaan nukutuksen kevenevän: 10–50 mikrog sufentaniilia (noin 0,15–0,7 mikrog/kg).

Vieroitusvaihe – tämän vaiheen aikana annosta on pienennettävä hyvin hitaasti.

- Ainoana anestesia-aineena anestesian induktioon/ylläpitoon:

Aloitussannos – hidas injektio tai lyhyt infuusio 2–10 min laskimoon: 7–20 mikrog sufentaniilia/kg.

Ylläpitoannos – annetaan laskimoon, kun havaitaan nukutuksen kevenevän: 25–50 mikrog sufentaniilia (noin 0,36–0,7 mikrog/kg).

Ylläpitoannokset 25–50 mikrog sufentaniilia riittävät yleensä turvaamaan nukutuksen aikana tasaisen sydän- ja verenkiertoelimistötoiminnan.

Huom.:

Ylläpitoannokset säädellään kunkin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan sekä oletetun jäljellä olevan leikkausajan mukaan.

- Annostus yli 1 kuukauden ikäisille lapsille:

Koska vastasyntyneiden farmakokineettisissä parametreissa esiintyy suurta vaihtelua, luotettavia annossuosituksia ei voida antaa. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2.

Ennen jokaista annosta suositellaan antamaan antikolinergistä lääkevalmistetta, kuten atropiinia, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista.

- Anestesian induktio:

Sufentaniilia voidaan antaa hitaana, 30 sekuntia kestäväenä tai hitaampana bolusinjektiona 0,2–0,5 mikrog/kg yhdistelmänä muiden anestesian induktioon käytettävien lääkeaineiden kanssa.

Suurten leikkausten (esim. sydänleikkauksen) yhteydessä voidaan antaa enintään annos 1 mikrog/kg.

□ Anestesian ylläpito ventiloiduilla potilailla:

Sufentaniilia voidaan antaa osana yhdistelmäanestesiaa. Annostus riippuu muista samanaikaisesti käytettävistä anestesia-aineista sekä leikkauksen tyypistä ja kestosta. Aloitusannos 0,3–2 mikrog/kg annetaan hitaana, vähintään 30 sekuntia kestävä bolusinjektiona, jonka jälkeen voidaan tarvittaessa antaa lisäboluksia 0,1–1 mikrog/kg enintään kokonaisannokseen 5 mikrog/kg saakka sydänleikkauksen yhteydessä.

Huom.:

Ylläpitoannostus tulee sovittaa yksilöllisen tarpeen ja oletetun jäljellä olevan leikkausajan mukaan. Koska sufentaniilin munuaispuhdistuma on lapsilla suurempaa isommat annokset tai tiheämpi annosväli voivat olla tarpeen tässä potilasryhmässä.

Kun sufentaniilia annettiin bolusinjektiona ainoana anestesia-aineena, sillä ei saatu aikaan riittävää anestesiaisyvyttä vaan sufentaniilin lisäksi tarvittiin muita anestesia-aineita.

Annostus epiduraalisesti:

• Annostus aikuisille:

Epiduraaliannostelu annettaessa lisäanalgeettina epiduraalisen bupivakaiinin kanssa:

□ Postoperatiivisen kivun hoito yleiskirurgian, thorax-kirurgian tai ortopedisen toimenpiteen ja keisarinleikkauksen jälkeen:

Epiduraalinen kyllästysannos voidaan antaa leikkauksen aikana: 10–15 ml 0,25-prosenttista bupivakaiinia, johon on lisätty 1 mikrog sufentaniilia / ml.

Postoperatiivisessa kivun lievityksessä annetaan 0,175-prosenttista bupivakaiinia, johon on lisätty 1 mikrog sufentaniilia/ml, jatkuvana taustainfuusiona. Infuusion nopeudeksi säädetään aluksi 5 ml/tunti, jonka jälkeen ylläpito nopeus, 4–14 ml/tunti, määritetään yksilöllisesti. Potilaan toivoessa annetaan 2 ml:n lisäannoksia. Lisäannosten välillä on suositeltavaa pitää 20 minuutin tauko.

□ Synnytyskivun hoito:

Sufentaniilin (10 mikrog) lisääminen epiduraaliseen bupivakaiiniin (0,125–0,25 %) pidentää ja parantaa analgesiaa. Injektio tilavuus 10 ml on osoittautunut parhaimmaksi. Jotta lääkkeet sekoittuisivat paremmin ruiskuun, tulisi vetää ensin sufentaniili ja sitten bupivakaiini halutussa suhteessa. Kokonaistilavuus 10 ml saadaan laimentamalla lääkeseos 0,9 % natriumkloridiliuoksella. Tarvittaessa lääkeseosta voidaan antaa kaksi lisäannosta. Sufentaniilin kokonaisannosta 30 mikrog ei tulisi ylittää.

• Annostus lapsille:

Sufentaniilia saavat antaa lapsille epiduraalisesti vain pediatriseen epiduraalianestesiaan ja opioidien hengitystä lamaavien vaikutusten hoitoon erityiskoulutuksen saaneet anestesiologit. Asianmukaisten elvytysvälineiden, mukaan lukien hengitysteiden avoimien pitämiseen tarvittavat välineet, ja opioidiantagonistin on oltava välittömästi saatavilla.

Pediatria potilaita on seurattava vähintään 2 tunnin ajan sufentaniilin epiduraaliannon jälkeen hengityslaman havaitsemiseksi.

Sufentaniilin epiduraalinen käyttö pediatrialle potilaille on dokumentoitu vain pienellä potilasjoukolla.

□ Yli 1-vuotiaat lapset

Leikkauksen aikana annettu yksittäinen bolusannos sufentaniilia 0,25–0,75 mikrog/kg lievittää

kipua 1–12 tunnin ajan. Tehokkaana analgesian keston vaikuttavat leikkaustoimenpide sekä amidityyppisten puudutteen samanaikainen käyttö epiduraalisesti.

□ Alle 1-vuotiaat lapset

Sufentaniilin turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä varmistettu (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Tällä hetkellä saatavilla oleva tieto yli 3 kuukauden ikäisistä lapsista kuvataan kohdassa 5.1, mutta annostussuositusta ei voida antaa.

Vastasäntyneistä ja alle kolmen kuukauden ikäisistä imeväisistä tietoja ei ole saatavilla.

Erityiset annostukseen liittyvät varotoimet:

Vanhukset ja heikkokuntoiset potilaat tarvitsevat yleensä pienemmän annoksen. Sufentaniilin puoliintumisaika eliminaatiovaiheessa ei ole pidentynyt vanhuksilla, mutta heillä kardiovaskulaaristen häiriöiden vaara on lisääntynyt.

Suunniteltu kokonaisannos tulee titrata tarkkaan potilaille, joilla on jokin seuraavista sairauksista: hoitamaton hypotyreoosi, keuhkosairaus, varsinkin, jos vitaaalikapasiteetti on alentunut, lihavuus sekä alkoholismi. On myös suositeltavaa, että näitä potilaita seurataan leikkauksen jälkeen pitempään.

Heikentyneen poistumisen mahdollisuus maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on otettava huomioon ja annosta tulee pienentää sen mukaisesti. Potilaat, jotka saavat pitkäaikaista opioidihoitoa tai joiden tiedetään väärinkäyttäneen opioideja, voivat tarvita suuremman annoksen.

Käytön pituus riippuu oletetusta leikkausajasta.

Sufentaniili voidaan antaa kerta-annoksena tai useampina annoksina.

Nopeita bolusinjektioita tulee välttää. Jos sufentaniilia annetaan samanaikaisesti sedatiivin kanssa, molemmat aineet tulee antaa erillisistä ruiskuista.

Epiduraaliannostuksen kesto perustuu kliiniseen tarpeeseen. Yli viisi vuorokautta kestävästä postoperatiivisesta annostuksesta ei ole riittävää kliinistä tietoa.

Antotapa

Laskimoon tai epiduraaliseen antoon.

4.3 Vasta-aiheet

Sufentaniili on kontraindisoitu potilaille

- joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille morfiinin kaltaisille lääkkeille,
- joilla on sairauksia, joissa on vältettävä hengityskeskusten lamaa,
- joilla on akuutti hepaattinen porfyria,
- jotka samanaikaisesti saavat hoitoa MAO:n estäjillä tai jotka ovat saaneet MAO:n estäjää viimeisten 14 vuorokauden kuluessa (ks. kohta 4.5),
- joilla on yhdistelmähoitossa morfiini agonisti-antagonisti (esim. nalbufiini, buprenorfiini, pentatsosiini).
- Sufentaniilin anto laskimoon synnytyksen yhteydessä tai ennen napanuoran sulkemista keisarileikkauksessa.
- Sufentaniilin epiduraalisessa annostelussa on otettava huomioon alueelliseen anestesiaan liittyvät yleiset vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muidenkin tehokkaiden opioidien kohdalla:

Hengityslama on annoksesta riippuvaista ja se voidaan kumota spesifisellä opioidiantagonistilla (naloksoni), jota voidaan joutua antamaan myöhemmin lisää, koska hengityslama voi kestää kauemmin kuin ko. antagonistin vaikutus. Syvän anestesian yhteydessä hengityslama on huomattava ja se voi jatkua tai ilmetä uudelleen postoperatiivisessa vaiheessa, mikäli sufentaniilia on

annettu laskimonsisäisesti. Sen vuoksi potilaita on pidettävä asianmukaisessa tarkkailussa ja varmistettava, että potilaan elvytystä varten tarvittavat laitteet ja opioidiantagonistit ovat helposti saatavilla. Anestesian aikainen hyperventilaatio voi muuttaa potilaan hengityskeskukseen CO₂-vastetta ja siten vaikuttaa leikkauksen jälkeiseen hengitykseen.

Samanaikaisen sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, käytön riskit:

Sufentanil hameln -valmisteen ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niihin liittyvien lääkkeiden, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien takia valmistetta voidaan määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa ainoastaan sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Sufentanil hameln -valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Laskimonsisäistä sufentaniilia on käytettävä ainoastaan potilaille, joita ventiloidaan mekaanisesti endotrakeaalisen intubaation kautta.

Ei-epileptisiä (myo)kloonisia liikkeitä voi esiintyä.

Epiduraaliannostelussa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on hengityslama tai joiden hengitystoiminta on heikentynyt, sekä sikiön ahdinko- ja vaaratilanteissa. Potilasta tulee seurata tarkkaan 1 tunnin ajan jokaisen epiduraalisen ruiskeen antamisen jälkeen mahdollisen hengityslaman varalta.

Opioidien bolusannoksen nopeaa injektiota on vältettävä potilailla, joilla on häiriintynyt aivoverenkierto tai aivopaineen kohoamisen riski. Tällaisilla potilailla ohimenevään keskivaltimopaineen laskuun on joskus liittynyt lyhytaikainen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Annosta suositellaan pienennettäväksi vanhuksilla tai heikkokuntoisilla potilailla. Opioidiannosten titrauksessa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on jokin seuraavista sairauksista: hoitamaton kilpirauhasen vajaatoiminta, keuhkosairaus, vähentynyt hengityskapasiteetti, alkoholismi, heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta. Tällaiset potilaat tarvitsevat myös pidempiaikaista leikkauksen jälkeistä tarkkailua.

Vastasyntyneet ovat erittäin herkkiä sufentaniilin hengitystä heikentävälle vaikutukselle aivan kuten muidenkin opioidien vaikutukselle. Sufentaniilin käytöstä imeväisillä on saatavilla vain vähän tietoa. Koska farmakokineettisissä parametreissa esiintyy suurta vaihtelua vastasyntyneillä, on olemassa laskimonsisäisen sufentaniilin yli- tai aliannostuksen vaara synnytyksen jälkeisenä aikana. Ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2. Epiduraalisen sufentaniilin turvallisuutta ja tehoa alle yhden vuoden ikäisissä lapsissa ei vielä ole varmistettu (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1). Sen vuoksi hyöty/riski-suhde on arvioitava tarkkaan ennen kuin sufentaniilia annetaan vastasyntyneille ja imeväisille.

Lihaskäykkyyttä, myös rintakehän lihaksissa, saattaa esiintyä. Tämä voidaan välttää seuraavien toimenpitein: hidas laskimonsisäinen injektio (tämä toimenpide on yleensä riittävä, kun annettava annos on pieni); esilääkitys bentsodiatsepiinilla ja lihasrelaksantin käyttö.

Potilaalla saattaa esiintyä sydämen harvalyöntisyyttä ja jopa sydänpysähdys, jos hänen saamansa antikolinergisen aineen määrä on riittämätön tai jos sufentaniili annetaan samanaikaisesti ei-vagolyttisen lihasrelaksantin kanssa. Sydämen harvalyöntisyys voidaan hoitaa atropiinilla. Pankuronin antamisen aiheuttama sydämen tiheälyöntisyys voi ylittää aiheutetun harvalyöntisyyden.

Opioidit voivat aiheuttaa verenpaineen laskua, etenkin hypovoleemisilla potilailla. Tarpeellisiin toimenpiteisiin on ryhdyttävä tasaisen valtimopaineen ylläpitämiseksi.

Fyysinen riippuvuus ja lääketoleranssi: Morfiininkaltaisten ominaisuuksiensa vuoksi sufentaniili voi aiheuttaa fyysistä lääkeriippuvuutta. Jos sufentaniilia käytetään vain anesteettina leikkauksen yhteydessä, ei fyysistä riippuvuutta kehity. Pitkäaikaisessa käytössä tehohoidossa fyysistä riippuvuutta voi ilmaantua.

Vieroitusoireet ovat mahdollisia hoidon kestänyt yli viikon ja ne ovat todennäköisiä yli 2 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Seuraavia suosituksia tulisi noudattaa:

1. Sufentaniiliannos ei saisi olla suurempi kuin on tarpeen.
2. Annosta tulee pienentää hitaasti useiden päivien kuluessa.
3. Klonidiinia voidaan antaa vieroitusoireiden lievittämiseksi.

Potilaat, jotka saavat pitkäaikaista opioidihoitoa tai joiden tiedetään väärinkäyttäneen opioideja, saattavat tarvita suurempia annoksia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,54 mg natriumia per ml liuosta, joka vastaa 0,2% WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sedatiiviset lääkkeet, kuten bentsodiatsepiinit tai niihin liittyvät lääkkeet:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien, samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4). Bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö voi johtaa madaltuneeseen verenpaineeseen.

Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Barbituraatit, opioidit, neuroleptit, yleiset anesteetit ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa.

Kun potilaat käyttävät muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä, tarvittava sufentaniilin annos voi olla tavallista alhaisempi. Samanaikainen käyttö sufentaniilin kanssa spontaanisti hengittävillä potilailla voi nostaa hengitysdepression, syvän sedaation, kooman ja kuoleman riskiä.

Sufentaniilin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Sufentaniilin käytön jälkeen, muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annostusta on vähennettävä. Tämä on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, koska syvää analgesiaa seuraa merkittävä hengitysdepressio, joka voi jatkua tai toistua leikkauksen jälkeisenä aikana.

Keskushermostoa lamaavan lääkkeen, kuten bentsodiatsepiinin, käyttö tämän jakson aikana voi suhteettomasti nostaa hengitysdepression riskiä (ks. yllä).

Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4)–entsyymien estäjät

Sufentaniili metaboloituu pääasiassa ihmisen sytokromi CYP3A4–entsyymin avulla. Mitään erytromysiinin (tunnettu sytokromi CYP3A4–entsyymin estäjä) aiheuttamaa in vivo –inhibitiota ei ole kuitenkaan todettu. Vaikka kliiniset tiedot ovat puutteelliset, in vitro –tiedot osoittavat, että muut vahvat sytokromi CYP3A4–entsyymin estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) voivat estää sufentaniilin metaboloitumisen. Tämä voi johtaa pitkittyneeseen tai viivästyneeseen hengitysdepression. Kyseisten lääkkeiden samanaikainen käyttö vaatii erityistä potilashoitoa ja –seurantaa; erityisesti, voi olla tarpeen laskea sufentaniilin annosta.

Jos sufentaniilin ja typpioksidin annokset samanaikaisesti annettuna ovat suuria, seurauksena voi olla verenpaineen laskua, sydämen lyöntitiheyden ja sydämen minuuttilavuuden laskua.

Serotonergiset lääkeaineet mukaan lukien monoamiinioksidaasiestäjät (MAO-estäjät)

Sufentaniilin samanaikainen antaminen serotonergisen aineen, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) kanssa, voi lisätä serotoniinioireyhtymän riskiä, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila. Monoamiinioksidaasin estäjiä ei saa ottaa kahden viikon aikana ennen tai samanaikaisesti Sufentanil hameln 5 mikrog/ml injektio-/infuusionesteen antamisen kanssa.

Samanaikainen sufentaniilin ja vekuronin tai suksametonin antaminen voi aiheuttaa sydämen harvalyöntisyyttä varsinkin, jos pulssi on jo hidas (esim. potilailla, jotka saavat kalsiumkanavan salpaajia tai beetasalpaajia). Siksi suositellaan yhden tai molempien aineiden annoksen alentamista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laskimoon annetun sufentaniilin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa ei kuitenkaan ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia. Kuten muidenkin lääkkeiden kohdalla, riski on punnittava potilaan mahdollisesti saamaan hyötyyn nähden.

Sufentaniili läpäisee istukan nopeasti seuraten lineaarisesti konsentraation nousua äidillä. Suhdeluku napaveren konsentraatio: äidin veren konsentraatio oli 0,81.

Sufentaniilin antoa laskimoon synnytyksen yhteydessä tai ennen napanuoran sulkemista keisarileikkauksessa ei suositella, koska sufentaniili voi aiheuttaa vastasyntyneen hengityslaman.

Epiduraalista annostelua voidaan kuitenkin käyttää synnytyksen aikana.

Synnytyksen aikana tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että sufentaniilin epiduraaliannostelu bupivakaiinin lisänä enintään 30 mikrogramman kokonaisannoksella ei vaikuta haitallisesti äidin eikä vastasyntyneen tilaan synnytyksen aikana. Kun epiduraalisesti annettu kokonaisannos oli enintään 30 mikrogrammaa, keskimääräinen plasmapitoisuus napalaskimossa oli 0,016 ng/ml. Lasta varten on aina oltava saatavilla vastalääke (naloksoni).

Imetys

Sufentaniili erittyy ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tai keskeytetäänkö sufentaniilihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuva hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty äidille. Imetys voidaan aloittaa uudelleen 24 tuntia sufentaniilin viimeisen annostelun jälkeen.

Hedelmällisyys

Sufentaniilin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinisiä tietoja. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa hedelmällisyys väheni ja alkiokuolleisuus lisääntyi (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaiden ei tule ajaa eikä käyttää koneita ennen kuin sufentaniilin antamisesta on kulunut riittävän pitkä aika. Potilasta ei saa lähettää kotiin ilman saattajaa ja häntä on kehotettava välttämään alkoholin käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Sufentaniilin turvallisuutta arvioitiin kuudessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 650 sufentaniilihoitoa saanutta potilasta. Potilaista 78 osallistui kahteen tutkimukseen, joissa sufentaniilia annettiin laskimoon nukutusaineena anestesian induktioon ja ylläpitoon potilaille, joille tehtiin suuri kirurginen toimenpide (sepelvaltimo-ohitus tai avosydänleikkaus). Loput 572 potilasta osallistui neljään tutkimukseen, joissa sufentaniilia annettiin epiduraalisesti leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon, tai synnytyskipujen hoitoon alatiesynnytyksen aikana yhdessä epiduraalisesti annostellun bupivakaiinin kanssa. Nämä potilaat saivat vähintään yhden sufentaniiliannoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella yleisimmät raportoituja (ilmaantuvuus $\geq 5\%$) haittavaikutuksia (prosentuaalinen ilmaantuvuus suluissa) olivat: sedaatio (19,5 %), kutina (15,2 %), pahoinvointi (9,8 %) ja oksentelu (5,7 %).

Yllä mainittujen lisäksi seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on raportoitu

sufentaniilin käytön yhteydessä joko kliinisistä tutkimuksista tai markkinoille tulon jälkeen saadusta kokemuksesta. Haittavaikutusten esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen	($\geq 1/10$)
Yleinen	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Melko harvinainen	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Harvinainen	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen	($< 1/10\ 000$)
Tuntematon	(koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen:	Nuha
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen:	Yliherkkyys
	Tuntematon:	Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidi reaktio
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen:	Haluttomuus, hermostuneisuus
Hermosto	Hyvin yleinen:	Sedaatio
	Yleinen:	Vastasyntyneen vapina, heitehuimaus, päänsärky
	Melko harvinainen:	Leikkauksen aikaiset lihasliikkeet, vastasyntyneen dyskinesia, poikkeava lihasjänteys (dystonia), heijasteiden kiihtyneisyys (hyperrefleksia), lisääntynyt lihasjänteys, vastasyntyneen epänormaalin hitaat tai heikot lihasliikkeet (hypokinesia), uneliaisuus
	Tuntematon:	Toonis-klooniset liikkeet, tahattomat lihassupistukset, euforia, huimaus, kooma, kouristukset
Silmät	Melko harvinainen:	Näköhäiriöt
	Tuntematon:	Mioosi
Sydän	Yleinen:	Takykardia
	Melko harvinainen:	Eteiskammiokatkos, syanoosi, bradykardia, rytmihäiriö, poikkeava EKG, asystolia
	Tuntematon:	Sydänpysähdys
Verisuonisto	Yleinen:	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, kalpeus
	Tuntematon:	Sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen:	Vastasyntyneen syanoosi
	Melko harvinainen:	Bronkospasmi, vähentynyt keuhkotuuletus, käheys, yskä, nikotus, hengityselinsairaus
	Tuntematon:	Hengityspysähdys, hengityskatkos, hengityslama, keuhkopöhö, laryngospasmi

Ruoansulatuselimistö	Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen:	Kutina
	Yleinen:	Ihon värin muutokset
	Melko harvinainen:	Allerginen dermatiitti, liukahikoilu, ihottuma, vastasyntyneen ihottuma, kuiva iho
	Tuntematon:	Eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen:	Lihaskrampit
	Melko harvinainen:	Selkäkipu, vastasyntyneen vähentynyt lihasjänteys, skeletaalinen lihasjäykkyys (mukaan lukien rintakehän seinämän jäykkyys)
	Tuntematon:	Lihassupistukset
Munuaiset ja virtsatie	Yleinen:	Virtsaumpi, virtsan pidätyskyvyttömyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen:	Kuume
	Melko harvinainen:	Vilunväristykset, hypotermia, alentunut ruumiinlämpö, kohonnut ruumiinlämpö, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan kipu, kipu

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyyppin ja vaikeuden lapsilla odotetaan olevan samanlaisia kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Yliannostuksen oireet ilmenevät sufentaniilin farmakologisten vaikutusten ylikorostumisena. Yksilöllisestä herkyydestä riippuen kliininen tila määräytyy lähinnä hengityslaman asteen mukaan vaihdellen hengityksen hidastumisesta hengityspysähdykseen. Sufentaniilin farmakologisten ominaisuuksien johdosta hengityslamaa voi esiintyä jo hoitoannoksilla (laskimoon: >0,3 mikrog/kg). Annettaessa sufentaniilia valvotuissa olosuhteissa näiden oireiden asianmukainen hoito tulee varmistaa.

Hoito

Vähentyneen keuhkotuuletuksen tai hengityspysähdyksen kyseessä ollessa riittävästä hapen saannista ja hengityksen avustamisesta tai kontrolloimisesta on huolehdittava. Hengityslamaa voidaan hoitaa spesifisellä opioidiantagonistilla (esim. naloksonilla) yhdessä muiden tukitoimenpiteiden kanssa. Antagonistin toistuva anto saattaa olla tarpeen, koska hengityslama voi

kestää pidempään kuin antagonistin vaikutus. Mikäli hengityslamaan liittyy luurankolihashen jäykkyyttä, laskimoon annettavaa neuromuskulaarista salpaajaa saatetaan tarvita helpottamaan hengityksen avustamista tai riittävän hengityksen varmistamista. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti; riittävästä ruumiinlämmöstä ja nesteiden saannista tulee huolehtia. Jos potilaalla on vaikeaa, jatkuvaa hypotensiota, hypovolemian mahdollisuus tulee ottaa huomioon ja tila tulee hoitaa asianmukaisella parenteraalisella nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anesteetit; opioidianesteetit
ATC-koodi: N01AH03.

Sufentaniili, hyvin tehokas opioidikipulääke, on spesifinen μ -agonisti, jolla on fentanyyliin verrattuna 7–10 kertaa suurempi affiniteetti μ -reseptoreille. Sufentaniililla on huomattavasti voimakkaampi analgeettinen vaikutus kuin fentanyylillä, samalla kun hemodynaaminen tasapaino ja sydänlihaksen hyvä hapensaanti on mahdollista säilyttää käytettäessä sufentaniilia. Maksimiteho saavutetaan muutaman minuutin kuluttua siitä, kun aine on annettu laskimoon. Farmakologisissa tutkimuksissa on todettu kardiovaskulaarisen stabiileetin ja mitattujen aivosähkökäyrien olevan samankaltaisia kuin fentanyylillä. Immunosuppressiivista tai hemolyyttistä vaikutusta tai histamiinin vapautumisen stimuloitumista ei havaittu. Kuten muutkin opioidit, sufentaniili voi aiheuttaa sydämen harvalyöntisyyttä vaikuttamalla mahdollisesti kiertäjähormon sentraaliseen osaan. Sufentaniili ei alenna, tai alentaa vain osaksi, pankuronin aiheuttamaa sydämen lyöntitiheyden kiihtymistä.

Sufentaniilin turvallisuusindeksi on korkea (LD_{50}/ED_{50} alhaisimmalla analgeettisella asteella) rotissa: 25 211. Indeksillä on fentanyyliin (277) ja morfiiniin (69,5) indeksiä korkeampi. Vähäinen akkumulaatio ja nopea eliminaatio varastointitaiotista mahdollistaa nopean toipumisen. Analgesian syvyys riippuu annoksesta ja sitä voidaan leikkauksen aikana säädellä kiputason mukaiseksi.

Monet sufentaniilin aiheuttamat vaikutukset (erityisesti hengityslama) voidaan poistaa antamalla vastavaikutusainetta kuten naloksonia.

Pediatriset potilaat

Anto epiduraalisesti

Kun viidelletoista 4–12-vuotiaalle lapselle annettiin epiduraalisesti 0,75 mikrog/kg sufentaniilia, keskimääräinen aika analgesian alkamiseen oli $3,0 \pm 0,3$ minuuttia ja keskimääräinen analgesian kesto 198 ± 19 minuuttia.

Sufentaniilia on annettu epiduraalisesti vain pienelle joukolle 3 kuukauden – 1 vuoden ikäisiä lapsia yksittäisenä bolusannoksena 0,25–0,75 mikrog/kg leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon.

Kun yli 3 kuukauden ikäisille lapsille annettiin sufentaniilia 0,1 mikrog/kg epiduraalisen bolusannoksen jälkeen epiduraali-infusiona 0,03–0,3 mikrog/kg/h yhdistelmänä amidityyppisen puudutteen kanssa, saavutettiin tehokas leikkauksen jälkeinen kivunlievitys enintään 72 tunnin ajaksi subumbilikaalisen leikkauksen jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun käytettiin laskimonsisäistä 250–1500 mikrog:n sufentaniiliannosta, ja voitiin ottaa verinäytteitä ja mitata seerumikonsentraatioita pitemmällä aikavälillä, saatiin seuraavat tutkimustulokset:

Puoliintumisaika distribuutiivaiheessa oli 2,3–4,5 minuuttia ja 35–73 minuuttia, keskimääräinen puoliintumisaika eliminaatiivaiheessa oli 784 (vaihteluväli 656–938) minuuttia, jakautumistilavuus sentraalisessa osassa 14,2 litraa, distribuutiivolyymi vakaassa tilassa 344 litraa, ja munuaispuhdistuma 917 ml/minuutti. Metodologisen havaitsemisrajan takia poistumisvaiheen puoliintumisaika

250 mikrog:n annoksen jälkeen oli huomattavasti lyhyempi (240 minuuttia) kuin 500–1500 mikrog:n annoksen (10–16 tuntia) jälkeen.

Distribuutiiovaiheen puoliintumisaika pikemmin kuin eliminaatiiovaiheen puoliintumisaika määrää, kuinka nopeasti plasmakonsentraatio alenee terapeuttiselta tasolta subterapeuttiselle tasolle.

Sufentaniilin farmakokinetiikka oli lineaarista tutkitulla annostustasolla.

Aineen biotransformaatio tapahtuu ensisijaisesti maksassa ja ohutsuolessa. Lähes 80 % annetusta annoksesta poistuu vuorokauden kuluessa, josta vain 2 % muuttumattomassa muodossa. Sufentaniilin sitoutumisaste plasman proteiineihin on 92,5 %.

Hyvin alhaisia pitoisuuksia sufentaniilia löydettiin plasmasta 3–30 mikrog:n epiduraalinnostelun jälkeen, kun sitä annosteltiin epiduraalisesti joko terveillä vapaaehtoisilla tai synnyttäjäillä.

Sufentaniilia löydettiin myös napanuoran verestä.

Maksimaaliset plasmakonsentraatiot sufentaniilia saavutetaan 10 minuutissa epiduraalinnostelun jälkeen ja ne ovat 4–6 kertaa alhaisemmat kuin ne, jotka saavutetaan laskimonsisäisessä annostelussa.

Epinefriinin lisääminen (50–70 mikrog) vähentää sufentaniilin imeytymistä systeemiverenkiertoon aluksi 25–50 %:lla.

Pediatriset potilaat

Lapsista on vähän farmakokineettistä tietoa

Anto laskimoon

Sufentaniilin sitoutuminen plasman proteiineihin on lapsilla alhaisempi verrattuna aikuisiin ja lisääntyy iän myötä. Vastasyntyneillä sufentaniilista sitoutuu proteiineihin noin 80,5 % verrattuna 88,5 %:iin imeväisillä, 91,1 %:iin lapsilla ja 92,5 %:iin aikuisilla.

Pediatrisille sydänleikkauspotilaille laskimoon annetun sufentaniilin bolusannoksen 10–15 mikrog/kg jälkeen sufentaniilin farmakokinetiikkaa voidaan kuvata triekspontiaalisella käyrällä kuten aikuisilla (taulukko 1). Painon mukaan normalisoitu puhdistuma oli imeväisillä ja lapsilla suurempi kuin nuorilla, joiden puhdistumanopeus oli verrattavissa aikuisten puhdistumanopeuteen. Vastasyntyneiden puhdistuma oli huomattavasti hitaampaa ja siinä esiintyi suurta vaihtelua (vaihteluväli 1,2–8,8 ml/min/kg ja yksi poikkeava arvo 21,4 ml/min/kg). Vastasyntyneiden vakaan tilan jakautumistilavuuden osoitettiin olevan suurempi ja eliminaation puoliintumisajan pidentynyt. Farmakodynaamiset erot saattavat olla farmakokineettisten parametrien erojen vuoksi suuremmat, jos sitoutumaton fraktio otetaan huomioon.

Taulukko 1: Sufentaniilin farmakokineettisten parametrien keskiarvot lapsilla (N = 28) yksittäisen laskimoon annetun sufentaniilin 10–15 mikrog/kg bolusannoksen jälkeen.

Ikäryhmä	N	Vdss (l/kg) Keskiarvo (± SD)	T1/2β (min) Keskiarvo (± SD)	Puhdistuma (ml/kg/min) Keskiarvo (± SD)
Vastasyntyneet (0–30 päivää)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Imeväiset (1–23 kk)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Lapset (3–11 v.)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Nuoret (13–18 v.)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = puhdistuma, normalisoitu ruumiinpainoon; N = potilaiden lukumäärä analyysissa; SD = vakiopoikkeama; T1/2β = eliminaation puoliintumisaika; Vdss = jakautumistilavuus vakaassa tilassa. Ilmoitetut ikäryhmät ovat tutkittujen lasten ikäryhmät.

Anto epiduraalisesti

Viidelletoista iältään 4–12-vuotiaalle lapselle epiduraalisesti injektiona annetun sufentaniiliannoksen 0,75 mikrog/kg jälkeen mitattu pitoisuus plasmassa oli 30, 60, 120 ja 240 minuuttia annon jälkeen $0,08 \pm 0,01$ – $0,10 \pm 0,01$ ng/ml.

Kuudella iältään 5- ja 12-vuotiaalla lapsella, jotka saivat sufentaniilia bolusannoksina 0,6 mikrog/kg ja sen jälkeen 0,08 mikrog/kg/h sufentaniilia ja 0,2 mg/kg/h bupivakaiinia jatkuvana epiduraali-infusiona 48 tunnin ajan, huippupitoisuudet saavutettiin noin 20 minuuttia bolusinjektion jälkeen ja ne vaihtelivat havaitsemisrajan alapuolelta ($< 0,02$ ng/ml) pitoisuuteen 0,074 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikutus lisääntymiskykyyn (alentunut hedelmällisyys, embryotoksinen vaikutus, fetotoksinen vaikutus, vastasyntyneiden kuolleisuusluvut) havaittiin rotassa ja kanissa vasta, kun emolle oli annettu toksisia annoksia (2,5-kertaisia verrattuna ihmisen annokseen 10 - 30 päivän ajan). Teratogeenistä vaikutusta ei ole raportoitu.

Sufentaniilin karsinogeenisiä ominaisuuksia eläimissä tutkivia pitkäaikaistutkimuksia ei ole julkaistu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi,
sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätämiseen),
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sufentaniilisitraatti on fysikaalisesti yhteensopimaton diatsepaamin, loratsepaamin, fenobarbitaalinatriumin, fenytoiinatriumin ja tiopentaalinatriumin kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avattu pakkaus:

Valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

Laimentamisen jälkeen:

Laimennosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 72 tuntia 20–25 °C:ssa (ks. kohta 6.6).

Mikrobiologisista syistä laimennokset tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytys avaamisen tai laimentamisen jälkeen; ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2 ml injektionesteampulli (väritön lasi, tyyppi I)

Alkuperäispakkaus sisältää 5 kpl 2 ml:n ampullia

Alkuperäispakkaus sisältää 10 kpl 2 ml:n ampullia

10 ml injektionesteampulli (väritön lasi, tyyppi I)

Alkuperäispakkaus sisältää 5 kpl 10 ml:n ampullia

Alkuperäispakkaus sisältää 10 kpl 10 ml:n ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti vieraiden partikkeleiden, pakkauksen rikkoutumisen tai valmisteen vaurioitumisen osalta ennen antoa. Liuos on hävitettävä, jos merkkejä näistä todetaan.

Sufentanil hameln injektioneste voidaan sekoittaa Ringer-laktaatti, 0,9 % NaCl- tai 5 % glukoosi-infuusionesteiden kanssa.

Epiduraaliantoa varten Sufentanil hameln voidaan sekoittaa 0,9 % NaCl- ja/tai bupivakaiini-liuoksen kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16229

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10.10.2001

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 15.05.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.04.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sufentanil hameln 5 mikrog/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Sufentanil hameln injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 0,15 mmol (eller 3,54 mg) natrium/ 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 indiceras för användning vid narkos under alla kirurgiska ingrepp på patienter med endotrakeal intubering som får mekanisk ventilering:

- som en analgetisk komponent vid inducering och upprätthållande av balanserad narkos.
- som anestetiskt medel för inducering och upprätthållande av balanserad narkos.

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

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

Användning hos barn

Intravenöst sufentanil är indicerat som analgetikum för användning under inducering och/eller upprätthållande av balanserad allmän narkos 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 som väl känner till 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, andra läkemedel, anestesiförfarande 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 direkt före inducering av narkos. Illamående och kräkningar kan förebyggas genom administrering av antiemetika. Beroende på vilka indikationerna är gäller följande administrering och dosering:

Intravenös administrering:

- Dosering för vuxna och ungdomar:

- Som en analgetisk komponent vid balanserad narkos som induceras och upprätthålls med flera anestetika:

Initialdos – som långsam IV-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 avtagande anestesi: 10 - 50 mikrogram sufentanil (cirka 0,15–0,7 mikrogram/kg kroppsvikt).

Avvänningsfas – under denna fas måste dosen minskas ytterst långsamt.

- Som anestetikum för inducering/upprätthållande av balanserad narkos:

Initialdos – långsam IV-injektion eller kort infusion över 2–10 minuter: 7-20 mikrogram sufentanil/kg kroppsvikt.

Underhållsdos – ges intravenöst vid tecken på avtagande anestesi: 25 - 50 mikrogram sufentanil (cirka 0,36–0,7 mikrogram/kg kroppsvikt).

Underhållsdoser på mellan 25 till 50 mikrogram sufentanil är oftast tillräckligt för upprätthållande av stabil kardiovaskulär status under narkos.

Obs!

Underhållsdoser bör justeras enligt den enskilda patientens behov och beräknad återstående tid för operationen.

- 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.

Förmedicinering med antikolinergika 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 över 30 sekunder eller längre i kombination med anestetiskt induktionsmedel. För större kirurgiska ingrepp (t.ex. hjärtoperationer) kan doser på upp till 1 mikrogram/kg ges.

- Upprätthållande av narkos på ventilerade patienter:

Sufentanil kan ges som en del av balanserad narkos. Doseringen är beroende av dosen på samtidigt anestetiska medel samt typ av ingrepp och dess varaktighet. En initialdos på 0,3–2 mikrogram/kg som ges som en långsam bolusinjektion över minst 30 sekunder kan följas upp av tilläggsbolusar 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 beräknad återstående tid för operationen. Med tanke på barns högre clearancetakt kan högre doser eller administrering med mer frekventa intervaller vara nödvändiga för denna patientgrupp.

Sufentanil som enda narkosmedel givet i bolusform gav inte tillförlitligt narkosdjup och krävde adjuverande anestetisk medicinering.

Epidural administrering:

- Dosering för vuxna:

Epidural administrering som tilläggsanalgetikum till epiduralt bupivakain:

- för postoperativ behandling av 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.

I postoperativ fas 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 på patientens begäran. En blockeringstid på 20 minuter rekommenderas.

- för behandling av smärta under förlossningsarbete och vaginal förlossning:

Ett tillägg på 10 mikrogram sufentanil i samband med 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.

Om nödvändigt kan den optimala totalvolymen på 10 ml uppnås genom spädning med en 0,9 % natriumkloridlösning. Vid behov kan två ytterligare injektioner av kombinationen ges. Totaldos på 30 mikrogram sufentanil bör ej 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 opioiders andningsdeprimerande effekter 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 kardiovaskulära avvikelser.

Föreslagen totaldos bör noggrant titreras till patienter med något av följande tillstånd: okompenserad hypotyreos, lungsjukdom (särskilt om vitalkapaciteten är nedsatt), fetma och alkoholism. Förlängd postoperativ övervakning av dessa patienter är också att rekommendera.

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 beräknad operativ tid.

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.

Varaktigheten vid epidural administrering beror på den kliniska utvecklingen. Tillräckliga kliniska data finns inte för användning efter 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 CO₂ 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 död. 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 patienter med endotrakeal intubering som får mekanisk ventilering.

Icke-epileptiska (myo)kloniska rörelser kan förekomma.

Vid epidural administrering bör försiktighet iaktas 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 hypotyreos, 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 muskelavslappande medel.

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

Fysiskt beroende och tolerans: På grund av dess morfinliknande egenskaper kan sufentanil leda till fysiskt beroende. Om sufentanil endast används som narkosmedel under operation kommer inget fysiskt beroende att uppstå. Efter kontinuerlig administrering under längre tid på intensivvårdsavdelning kan fysiskt beroende uppstå.

Abstinenssymtom kan förekomma efter en behandlingsperiod på över en vecka och är troliga efter mer än två veckor. Följande rekommendationer ges:

1. Dosen av sufentanil bör inte vara högre än nödvändigt.
2. Dosen bör långsamt minska under flera dagar.
3. Klonidin bör ges vid behov för att lindra abstinenssymtom.

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

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 död 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.

Andra CNS-hämmare

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

När patienter har fått sådana CNS-hämmare 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, itraconazol 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, waaronder 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 serotonin syndrom som är ett potentiellt livshotande tillstånd. Monoaminoxidashämmare får inte tas under de 2 veckorna före och under behandlingen med Sufentanil hameln 5 mikrog/ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

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 β -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 dos kan dock användas under förlossningsarbete.

Kontrollerade kliniska studier under förlossningsarbetet har visat att sufentanil som tillägg till epiduralt bupivakain i totaldoser 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 anestesi 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)

Organsystem	Frekvenskategori	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga:	Rinit
Immunsystemet	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Överkänslighet Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar	Mindre vanliga:	Apati, nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Sedering Neonatal tremor, yrsel, huvudvärk Intraoperativa muskelrörelser Ataxi, neonatal dyskinesi, dystoni, hyperreflexi, hypertoni, neonatal hypokinesi, somnolens Tonisk-kloniska rörelser (ofrivilliga muskelsammandragningar), eufori, vertigo, koma, spasmer
Ögon	Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Synstörningar Mios
Hjärtat	Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Takykardi, atrioventrikulärt block, cyanos, bradykardi, arytm, abnormalt EKG, asystoli Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga:	Hypertoni, hypotoni, blekhet

	Ingen känd frekvens:	Chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga:	Neonatal cyanos
	Mindre vanliga:	Bronkospasm, hypoventilering, dysfoni, hosta, hicka, andningsstörningar
	Ingen känd frekvens	Andningsstillestånd, apné, andningsdepression, pulmonärt ödem, laryngospasm
Magtarmkanalen	Vanliga:	Illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga:	Pruritus
	Vanliga:	Hudmissfärgningar
	Mindre vanliga:	Allergisk dermatit, hyperhidros, utslag, neonatala utslag, torr hud
	Ingen känd frekvens:	Erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga:	Muskelryckningar
	Mindre vanliga:	Ryggsmärta, neonatal hypotoni Skelettmuskelstelhet (inklusive bröstväggsstelhet)
	Ingen känd frekvens:	Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	Vanliga:	Urinretention, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Vanliga:	Pyrexia
	Mindre vanliga:	Frossa, hypotermi, sänkt kroppstemperatur, förhöjd kroppstemperatur, reaktion vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, smärta

Pediatrisk 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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 μ -agonist med sju till tio gånger högre affinitet till μ -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 kardiovaskulär 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.

Pediatrisk population

Epidural administrering

Den genomsnittliga tiden till effektstart och varaktigheten av analgesi var $3,0 \pm 0,3$ respektive 198 ± 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 %.

Pediatrisk 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 ± 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 råtta 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 bör 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 bör 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 eller beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml ampull (färglöst glas, typ I)

Originalförpackning med 5 ampuller om 2 ml lösning vardera

Originalförpackning med 10 ampuller om 2 ml lösning vardera

10 ml ampull (färglöst glas, typ I)

Originalförpackning med 5 ampuller om 10 ml lösning vardera

Originalförpackning med 10 ampuller om 10 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 Ringerlaktat, 0,9 % NaCl eller 5 % glukoslösning för infusion. För epidural användning kan produkten blandas med 0,9 % NaCl 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

16229

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.10.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 15.05.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.04.2020