

 29. august 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sufentanil "Hameln", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

20775

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sufentanil "Hameln"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml opløsning indeholder 10 mikrogram sufentanil (som 15 mikrogram sufentanilcitrat).

Hvert hætteglas med 50 ml opløsning indeholder 500 mikrogram sufentanil (som 750 mikrogram sufentanilcitrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml indeholder 0,15 mmol (eller 3,54 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Opløsningen er klar og farveløs.

(pH: 3,5-5,0)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Intravenøs indgivelse ved anæstesi som analgetisk komponent i kombinationsanæstesi (dinitrogenoxid/ilt) under alle kirurgiske indgreb, der involverer endothracheal intubation og kunstig respiration.

Intravenøs sufentanil er indikeret hos voksne og unge

* som analgetisk komponent under induktion og vedligeholdelse af balanceret universel anæstesi.
* som anæstesimiddel ved induktion og vedligeholdelse af anæstesi hos patienter under større kirurgiske procedurer.

**4.2 Dosering og administration**

Sufentanil må kun gives af anæstesiologer eller læger, der er fortrolige med dets brug og virkninger eller under disses opsyn.

**Dosering**

Doseringen skal tilpasses den enkelte patients alder og legemsvægt samt den kliniske tilstand (klinisk diagnose, ledsagende medicinering, anæstesiprocedure, operationens varighed og art). Virkningen af initial dosis må tages i betragtning ved valget af supplerende doser.

For at undgå risiko for bradykardi tilrådes det at injicere en lille dosis af et anticholinergikum umiddelbart før induktion af anæstesi. Kvalme og opkastning kan undgås ved indgift af et antiemetikum. Indgivelsen og dosisen er, afhængigt af de forskellige indikationer, som følger:

**Voksne og unge**

Som analgetisk komponent under balanceret anæstesi induceret og vedligeholdt i kombinationsanæstesi

*Initialdosis -* som langsom i.v. bolus eller infusion over 2-10 minutter:

0,5-2 mikrogram sufentanil/kg legemsvægt.

Virkningens varighed afhænger af dosis. Varigheden af en dosis på 0,5 mikrogram sufentanil/kg legemsvægt er ca. 50 minutter.

*Vedligeholdelsesdosis -* indgives i.v. ved tegn på anæstesiens aftagen:

10-50 mikrogram sufentanil (ca. 0,15-0,7 mikrogram/kg legemsvægt).

Afvænningsfasen*-* under denne fase er det nødvendigt at reducere dosis meget langsomt.

Som anæstetikum til induktion/vedligeholdelse af anæstesi

*Initialdosis* - langsom injektion i.v. eller kortvarig infusion over 2-10 minutter:

7-20 mikrogram sufentanil/kg legemsvægt.

V*edligeholdelsesdosis* - indgivet i.v. ved tegn på anæstesiens aftagen:

25-50 mikrogram sufentanil (ca. 0,36-0,7 mikrogram/kg legemsvægt).

Vedligeholdelsesdoser fra 25-50 mikrogram sufentanil er normalt tilstrækkelige til vedligeholdelse af en stabil kardiovaskulær tilstand under anæstesien.

Bemærk

Vedligeholdelsesdosis bør tilpasses den enkelte patients behov og den forventede resterende operations-/proceduretid.

Sufentanil som eneste anæstetikum indgivet som bolus giver ikke sikker anæstesidybde og kræver tillæg af anæstesimedicinering.

**Særlige forsigtighedsregler ved dosering**

Ældre og svækkede patienter behøver i reglen mindre doser. Eliminationshalveringstiden for sufentanil er ikke forlænget hos ældre, men der er en øget risiko for kardiovaskulære uregelmæssigheder.

Den foreslåede totale dosis bør titreres omhyggeligt til patienter med en af følgende lidelser: Ukompenseret hypothyreoidisme, lungesygdom, særligt hvis vitalkapaciteten er nedsat, fedme og alkoholisme. Forlænget postoperativ overvågning af disse patienter er ligeledes tilrådelig.

Mulighed for nedsat eliminering må tages i betragtning ved hepatisk og renal insufficiens, og dosis reduceres tilsvarende.

Patienter under langvarig opioid behandling eller med et tidligere opioidmisbrug kan behøve højere doser.

Anvendelsesvarighed afhænger af den forventede operationstid.

Sufentanil kan gives som en enkelt dosis eller i gentagne doser.

Indgift af hurtige bolus-injektioner bør undgås. Såfremt indgiften foregår i kombination med et sedativt stof, bør begge lægemidler administreres i separate sprøjter.

**Pædiatrisk population**

Sufentanil "Hameln" 10 mikrogram/ml’s sikkerhed og virkning hos spædbørn og børn er ikke blevet klarlagt, da der ikke er nogen relevant applikation for denne specifikke præsentation i nogen af indikationerne i pkt. 4.1.

**Administration**

Kun intravenøs anvendelse.

Sufentanil "Hameln" 10 mikrogram/ml skal ikke fortyndes før brug: Det leveres klar til brug med en styrke på 10 mikrog/ml. Der skal tages hensyn til dette for at undgå doserings-/medicinfejl.

Produktet skal forud for indgivelse inspiceres visuelt for partikler, beskadigelse af beholderen eller andre visuelle tegn på skade. Opløsningen skal kasseres, hvis nogle af ovenstående fejl observeres.

**4.3 Kontraindikationer**

Anvendelse af sufentanil injektionsvæske er kontraindiceret til patienter:

* med overfølsomhed over for det aktive stof, morfinomimetika eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1,
* med forstyrrelser, under hvilke depression af respirationscentret skal undgås,
* med akut hepatisk porfyri,
* der samtidig får MAO-inhibitorer eller som har fået MAO-inhibitorer inden for de sidste 14 dage, se pkt. 4.5,
* der samtidig er i behandling med blandede morfin-agonist-antagonister (fx nalbuphin, buprenorphin, pentazocin).

Intravenøs brug under fødslen eller inden afklemning af navlestrengen under kejsersnit er kontraindiceret på grund af muligheden for respirationsdepression hos det nyfødte barn.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Respirationsdepression er dosisrelateret og kan reverseres med specifikke narkotiske antagonister (naloxon), men det kan være nødvendigt med gentagen dosering deraf, da respirationsdepression kan være længere end opioidantagonistens virkning. Analgesi er ledsaget af udtalt respirationsdepression. Dette kan vare ved i den postoperative periode, og hvis sufentanil er blevet indgivet intravenøst, kan det endog vende tilbage. Patienterne skal derfor holdes under passende monitorering. Der skal være øjeblikkelig adgang til genoplivningsudstyr og narkotiske antagonister. Hyperventilation under anæstesi kan ændre patientens respons på CO2 og derved påvirke vejrtrækningen efter operationen.

Risiko ved samtidig brug af sedativa, f.eks.benzodiazepiner, eller lignende lægemidler:

Samtidig brug af Sufentanil "Hameln" og sedativa, f.eks.benzodiazepiner, eller lignende lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. Som følge af denne risiko bør samtidig ordination af sedativa forbeholdes patienter, for hvem der ikke er andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Sufentanil "Hameln" samtidig med sedativer, skal den lavest mulige effektive dosis anvendes, og varigheden af behandlingen bør være så kort som mulig.

Patienten bør nøje overvåges for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at instruere patienten og dennes omsorgspersoner i at være opmærksom på symptomerne (se afsnit 4.5).

Sufentanil bør kun gives intravenøst til patienter med intratracheal intubation og kunstig respiration.

Der kan opstå ikke-epileptiske (myo)kloniske bevægelser.

Brug af hurtige bolusinjektioner af opioider skal undgås hos patienter med kompromitteret intracerebral compliance. Hos sådanne patienter har den forbigående stigning i det gennemsnitlige arterielle tryk af og til været ledsaget af en kortvarig reduktion i det cerebrale perfusionstryk.

Det anbefales at reducere doseringen hos ældre og svækkede patienter. Opioider skal titreres med forsigtighed hos patienter med en eller flere af følgende sygdomme: ukontrolleret hypothyreoidisme, lungesygdom, nedsat respirationsreserve, alkoholisme, nedsat lever- eller nyrefunktion. Hos sådanne patienter er langvarig postoperativ monitorering påkrævet.

Der kan opstå muskelrigiditet, som også kan berøre respirationsmusklerne i thorax, men dette kan undgås ved hjælp af følgende tiltag: Langsom i.v. injektion (normalt tilstrækkeligt til lave doser), præmedicinering med benzodiazepiner og brug af muskelrelaksantia.

Der kan opstå bradykardi og muligvis hjertestop, hvis patienten ikke har fået en tilstrækkelig mængde antikolinergika, eller hvis sufentanil kombineres med ikke-vagolytiske muskelrelaksantia. Bradykardi kan behandles med atropin.

Den tachykardiske virkning, som er forårsaget af indgift af pancuronium, kan overstige den inducerede bradykardi.

Opioider kan forårsage hypotension, især hos patienter med hypovolæmi. Der skal træffes passende foranstaltninger til opretholdelse af et stabilt arterielt tryk.

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og opioidmisbrug (OUD - opioid use disorder), kan udvikles ved gentagen

administration af opioider.

Misbrug eller forsætlig misbrug af Sufentanil hameln kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle OUDer øget hos patienter med en personlig historik eller familiehistorik (forældre eller søskende) med stofmisbrugslidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksbrugere eller hos patienter med en personlig historik med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. for tidlige anmodninger om receptfornyelse). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD, skal rådføring med en misbrugsspecialist overvejes.

Seponering af behandling og abstinenssymptomer

Gentagen administration med korte mellemrum i længere perioder kan resultere i udvikling af abstinenssymptomer efter behandlingsophør. Symptomer efter seponering af Sufentanil hameln, herunder takykardi, hypertension og oprevethed er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter pludseligt ophør, især efter langvarig administration i mere end 3 dage. Hvor det er rapporteret, har genopstart og nedtrapning af infusionen været gavnligt. Anvendelse af Sufentanil hameln til patienter i respirator på intensivafdeling bør ikke anvendes til behandling i mere end 3 dage.

Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central

søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Opioidbrug øger risikoen for CSA på en

dosisafhængig vis. Hos patienter, som har CSA, skal det overvejes at reducere den samlede

opioiddosis.

Opioidinduceret hyperalgesi

Som med andre opioider bør muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde

af utilstrækkelig smertekontrol som reaktion på en øget dosis sufentanil. En dosisreduktion

eller seponering af sufentanil-behandling eller behandlingsgennemgang kan være indiceret.

Gastrointestinale virkninger

Sufentanil kan som en μ-opioid receptoragonist forsinke gastrointestinal motilitet. Derfor skal Sufentanil hameln anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for ileus. Sufentanil kan som en μ-opioid receptoragonist forårsage spasmer i sphincter Oddi. Derfor Bør Sufentanil hameln anvendes med forsigtighed hos patienter med galdevejssygdom, herunder akut pankreatitis.

Pædiatrisk population

Sufentanil "Hameln" 10 mikrogram/ml’s sikkerhed og virkning hos spædbørn og børn er ikke blevet klarlagt, da der ikke er nogen relevant applikation for denne specifikke præsentation i nogen af indikationerne i pkt. 4.1.

Dette lægemiddel indeholder 3.54 mg natrium per milliliter opløsning, svarende til 0.2% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Hvis store mængder af opløsningen indgives (f.eks. mere end 6,5 ml svarende til mere end 1 mmol natrium) skal der tages højde for patienter der er på en natrium kontrolleret diæt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Sedativa, f.eks.benzodiazepiner, eller lignende lægemidler

Samtidig brug af opioider og sedativa, f.eks.benzodiazepiner, eller lignende lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald som følge af supplerende CNS-dæmpende effekt. Dosering og varighed af samtidig brug bør begrænses (se punkt 4.4).

Den samtidige administration af benzodiazepiner kan medføre et fald i blodtrykket.

Gabapentinoider

Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosis, respirationsdepression og død.

Andre depressiva til centralnervesystemet(CNS)

Lægemidler såsom barbiturater, opioiderneuroleptika, generelle anæstetika og andre ikke-selektive CNS-depressiva (f.eks. alkohol) kan forstærke den narkotikaforårsagede respirationsdepression.

Hvis patienter har fået andre CNS-depressiva, er den nødvendige dosis sufentanil muligvis mindre end sædvanlig. Samtidig anvendelse med sufentanil hos patienter medspontan respiration kan øge risikoen for respirationsdepression, dyb bedøvelse, koma ogdød.

**Effekten af sufentanil på andre lægemidler**

Efter administration af sufentanil skal dosis af andre CNS-depressive lægemidler reduceres. Dette er især vigtigt efter kirurgi, da dyb analgesi ledsages af markant respirationsdepression, som kan vedvare eller blusse op i den postoperative periode. Administration af et CNS-depressivum som f.eks. benzodiazepin i denne periode, kan øge risikoen for respirationsdepression uforholdsmæssigt (se ovenfor).

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) hæmmere

Sufentanil metaboliseres hovedsageligt via det humane cytokrom P450 3A4-enzym. Der er imidlertid ikke observeret *in vivo* hæmning af erythromycin (en kendt cytokrom P450 3A4 enzymhæmmer). Selvom der mangler kliniske data, tyder *in vitro-*data på, at andre potente cytokrome P450 3A4-enzymhæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan hæmme metabolismen af sufentanil.. Dette kan øge risikoen for forlænget eller forsinket respirationsdepression. Den samtidige brug af sådanne lægemidler fordrer særlig patientpleje og observation, især kan det blive nødvendigt at sænke dosen af sufentanil.

Hvis høje doser af sufentanilinjektionsvæske og nitrogenoxid indgives samtidigt, kan der opstå en nedsættelse af blodtryk, hjertefrekvens og hjertets minutvolumen.

Serotonerge lægemidler, herunter monoaminoxidase-hæmmere (MAOI’er)

Samtidig administration af sufentanil og et serotonergt middel som f.eks. selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-norepinephrin-genoptagelseshæmmere (SNRI'er) eller monoaminoxidase-hæmmere (MAOI'er) kan øge risikoen for serotoninsyndrom, som er en potentielt livstruende tilstand. Monoaminoxidase-hæmmere må ikke tages i 2 uger før eller samtidigt med, at der gives Sufentanil “Hameln”.

Samtidig indgift af sufentanil, vecuronium eller suxamethonium kan inducere bradykardi, især hvis pulsen allerede er langsom (f.eks. hos patienter, som får calciumantagonister eller betablokkere. Det er derfor tilrådeligt at foretage en passende dosisreduktion af det ene eller af begge lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden ved brug af intravenøs sufentanil under graviditeten er ikke fastlagt, men dyreforsøg har ikke påvist nogen teratogene effekter.

Som med andre lægemidler skal risikoen afvejes i forhold til den potentielle gavnlige effekt for patienten.

Amning

Sufentanil udskilles i human mælk.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller om behandling med sufentanil skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden. Amning kan genoptages 24 timer efter sidste brug af sufentanil.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienterne må først føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når der er gået tilstrækkelig tid siden administrationen af sufentanil. Patienten bør sendes hjem under ledsagelse.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerheden ved sufentanil er blevet vurderet hos 650 sufentanilbehandlede forsøgsdeltagere, der deltog i 6 kliniske forsøg. Ud af disse deltog 78 forsøgsdeltagere i to forsøg, hvor sufentanil blev administreret intravenøst som et analgetikum til induktion og vedligeholdelse af anæstesi hos forsøgsdeltagere, der fik foretaget større kirurgiske indgreb (koronararterie-bypass eller åben hjertekirurgi). De resterende 572 forsøgsdeltagere deltog i 4 forsøg, hvor sufentanil blev administreret epiduralt som et postoperativ analgetikum, eller som et analgetikum i tillæg til epidural bupivacain under fødslen og den vaginale forløsning. Disse forsøgsdeltagere modtog mindst 1 dosis sufentanil og tilvejebragte sikkerhedsdata. På baggrund af de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske forsøg var de hyppigst indberettede (≥ 5 % incidens) bivirkninger (incidens angivet i %): Sedation (19,5); pruritus (15,2); kvalme (9,8) og opkastning (5,7).

Tabellen nedenfor angiver de bivirkninger (inklusive ovennævnte bivirkninger), der er indberettet i forbindelse med brug af sufentanil, enten i kliniske forsøg eller efter markedsføring af lægemidlet De angivne hyppighedskategorier følger nedenstående konvention:

|  |
| --- |
| Meget almindelig (≥1/10) |
| Almindelig (≥1/100 til <1/10) |
| Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100) |
| Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000) |
| Meget sjælden (<1/10 000) |
| Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppigheds-kategori** | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Ikke almindelig: | Rhinitis |
| **Immunsystemet** | Ikke almindelig:Ikke kendt:  | OverfølsomhedAnafylaktisk shock, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion |
| **Psykiske forstyrrelser** | Ikke almindelig: | Apati, nervøsitet |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig:Almindelig:Ikke almindelig: Ikke kendt:  | SedationNeonatal tremor, svimmelhed, hovedpineIntraoperative muskelbevægelser,ataksi, neonatal dyskinesi, dystoni,hyperrefleksi, hypertoni, neonatal hypokinesi, døsighedTonisk-kloniske bevægelser (ufrivillige muskelsammentrækninger/myoclonic spasm), eufori, vertigo, koma, kramper |
| **Øjne** | Ikke almindelig:Ikke kendt:  | SynsforstyrrelserMiosis |
| **Hjerte** | Almindelig: Ikke almindelig: Ikke kendt:  | TakykardiAtrioventrikulært blok, cyanose, bradykardi, arytmiAbnormt elektrokardiogram, asystoliHjertestop |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig:Ikke kendt: | Hypertension, hypotension, bleghedShock |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Almindelig: Ikke almindelig:  Ikke kendt: | Neonatal cyanoseBronkospasme, hypoventilation, dysfoni, hoste, hikke, vejtrækningsforstyrrelserRespirationsstop, apnø, respirations-Depression, lungeødem, laryngospasme |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig: | Kvalme, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindelig:Almindelig:Ikke almindelig: Ikke kendt: | PruritusMisfarvning af hudenAllergisk dermatitis, hyperhidrose, udslæt, neonatalt udslæt, tør hudErytem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Almindelig: Ikke almindelig:Ikke kendt: | MuskeltrækningerRygsmerter, neonatal hypotoni, skeletal muskelstivhed (inklusive stivhed i thoraxvæg)Muskelspasmer. |
| **Nyrer og urinveje** | Almindelig:  | Urinretention, urininkontinens. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Almindelig:Ikke almindelig: | PyreksiKulderystelser, hypotermi, nedsat legemstemperatur, øget legemstemperatur, reaktion på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, smerte. |

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være de samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

En overdosis af sufentanil manifesterer sig som en forlængelse af dets farmakologiske virkninger. Afhængigt af patientens individuelle følsomhed vurderes det kliniske billede primært ved hjælp af graden af respirationsdepression, der varierer fra bradypnø til apnø.

På grund af sufentanils farmakologiske forhold kan respirationsdepressionen allerede forekomme i det terapeutiske dosisinterval (i.v.: >0,3 mikrogram/kg legemsvægt). Da sufentanil indgives under kontrollerede forhold skal passende håndtering af aktuelle symptomer sikres.

Behandling

I tilfælde af hypoventilation eller apnø skal der administreres ilt, og respirationen understøttes eller kontrolleres efter behov. Der bør anvendes en specifik narkotikaantagonist, såsom naloxon, efter behov for at kontrollere respirationsdepression. Dette udelukker ikke brug af yderligere øjeblikkelige modforanstaltninger. Respirationsdepressionen kan vare i længere tid end effekten af antagonisten. Det kan derfor være nødvendigt med yderligere doser efterfølgende.

Hvis respirationsdepression er forbundet med muskelrigiditet, kan det være nødvendigt at administrere et intravenøst neuromuskulært bloklægemidler for at lette understøttet eller kontrolleret respiration.

Patienten skal holdes unde nøje observation. Legemsvarme og tilstrækkeligt væskeindtag skal opretholdes. Hvis hypotension optræder i svær grad eller er vedvarende, skal muligheden for hypovolæmi overvejes. Skulle hypovolæmi optræde, kontrolleres det med parenteral administration af tilstrækkelig væske.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika; opioid-anæstetika,

 ATC-kode: N 01 AH 03.

Sufentanil, et højpotent opioidanalgetikum, er en specifik µ-agonist, som har 7-10 gange større affinitet til µ-receptorer end fentanyl. Sufentanil har en langt kraftigere analgetisk virkning end fentanyl, mens den hæmodynamiske stabilitet og en tilfredsstillende iltforsyning til hjertet opretholdes under tilstedeværelsen af sufentanil.

Efter i.v. administration opnås den maksimale virkning inden for få minutter. Farmakologiske undersøgelser viser kardiovaskulær stabilitet og EEG respons svarende til fentanyl. Der var ingen immunosuppression, hæmolyse eller stimulering af histaminfrigørelsen, som set hos andre opioider Som det er tilfældet med andre opioider, kan sufentanil forårsage bradykardi, muligvis ved virkning på den centrale vagus nucleus.

Pancuronium-induceret forøgelse af hjertefrekvensen kan ikke eller kun i mindre udstrækning undertrykkes af sufentanil.

Sufentanil har et højt sikkerhedsindex (LD50/ED50 for den laveste anæstesigrad) hos rotter. Ved 25.211 er indexet højere end for fentanyl (277) eller morfin (69,5). Den begrænsede akkumulering og hurtige elimination fra vævenes depoter tillader en hurtig normalisering. Dybden af analgesien er dosisafhængig og kan tilpasses smerteniveauet efter behov under operation.

Flere virkninger af sufentanil (især respiratorisk depression) kan ophæves ved administration af en antagonist som naloxon.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Resultaterne af undersøgelser med intravenøs indgift af 250-1500 mikrogram sufentanil, hvor blodprøvetagning og måling af serumkoncentrationer var mulige over et længere tidsrum, var som følger:

Halveringstiderne i fordelingsfasen var 2,3-4,5 minutter og 35-73 minutter. Den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid var 784 minutter (659-938) minutter. Fordelingvolumen i det centrale rum var 14,2 l, og fordelingsvolumen i steady state var 344 l. Clearance var 917 ml/min.

På grund af analysemetodens detektionsgrænse fandtes signifikant kortere halveringstid (240 min.) for sufentanil efter dosering af 250 mikrogram end efter 500**-**1500 mikrogram (10-16 timer).

Faldet i plasmakoncentration fra et terapeutisk til et subterapeutisk niveau bestemmes snarere af distributionsfasens halveringstider end af eliminationshalveringstiden. Sufentanil viste lineær farmakokinetik i det undersøgte dosisområde.

Biotransformationen forekom hovedsagelig i leveren og tyndtarmen. Ca. 80 % af den indgivne dosis blev udskilt indenfor 24 timer; kun 2 % blev udskilt uomdannet. Sufentanils plasmaproteinbinding er 92,5 %. Tilføjelse af epinephrine (50-75 mikrogram) nedsætter den initiale absorptionshastighed af sufentanil med 25-50 %.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data vedrørende børn er begrænsede.

Intravenøs administration

Plasmaproteinbindingen hos børn er lavere end hos voksne og stiger med alderen. Hos nyfødte spædbørn bindes ca. 80,5 % af sufentanil til proteiner sammenlignet med 88,5 % hos spædbørn, 91,9 % hos børn og 92,5 % hos voksne.

Efter administration af en intravenøs bolusinjektion på 10-15 mikrogram sufentanil/kg hos pædiatriske patienter, der gennemgik hjertekirurgi, kan sufentanils farmakokinetik beskrives som en trieksponentiel kurve hos voksne (tabel 1). Den legemsvægtnormaliserede clearance blev påvist at være højere hos spædbørn og børn end hos unge, hvor clearancehastighederne var sammenlignelige med dem, ser ses hos voksne. Hos nyfødte spædbørn var clearance signifikant reduceret og udviste større variabilitet (området 1,2 til 8,8 ml/min./kg og én fjerntliggende værdi på 21,4 ml/min.). Nyfødte spædbørn viste sig at have et større distributionsvolumen ved steady state og en længere eliminationshalveringstid. Der kan være større farmakodynamiske forskelle på grund af forskelle i de farmakokinetiske parametre, hvis der tages højde for den ubundne fraktion.

Tabel 1: Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre af sufentanil hos børn efter administration af 10-15 mikrogram/kg sufentanil som en enkelt intravenøs bolusdosis (N = 28).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe**  | **N**  | **Vdss** **(L/kg)** **Gennemsnit****(± SD)**  | **T1/2β** **(min)** **Gennemsnit****(± SD)**  | **Clearance** **(ml/kg/min)** **Gennemsnit (± SD)**  |
| Nyfødte spædbørn (0-30 dage)  | 9  | 4,15 (1,01)  | 737 (346)  | 6,7 (6,1)  |
| Spædbørn (1-23 mdr.)  | 7  | 3,09 (0,95)  | 214 (41)  | 18,1 (2,8)  |
| Børn (3-11 år)  | 7  | 2,73 (0,50)  | 140 (30)  | 16,9 (3,2)  |
| Unge (13-18 år)  | 5  | 2,75 (0,53)  | 209 (23)  | 13,1 (3,6)  |

Cl = clearance, legemsvægtnormaliserett; N=antal patienter inkluderet i en analyse; SD = standardafvigelse; T1/2β = eliminationshalveringstid; Vdss = distributionsvolumen ved steady state. De angivne aldersområder stemmer overens med de børn, der blev undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Virkningerne på reproduktionen (nedsat frugtbarhed, embryotoksiske virkninger, føtotoksiske virkninger, neonatal dødelighed) forekom kun hos rotter og kaniner efter indgift af doser, som var toksiske i moderdyrerne 2,5 gange den humane dosis i 10-30 dage. Ingen teratogene virkninger er rapporteret.

Der er ikke publiceret langtidsundersøgelser af sufentanils karcinogene potentiale hos dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

Natriumchlorid

Citronsyreopløsning 0,1M (for pH-justering)

Citronsyremonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

Sufentanilcitrat er fysisk uforligeligt med diazepam, lorazepam, phenobarbitalnatrium, phenytoinnatrium og thiopentalnatrium.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Lægemidlet skal anvendes straks efter første åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter anbrud og fortynding af lægemiddel, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas (farveløs glas type I) med en prop af bromobutylgummi.

Hvert hætteglas indeholder 50 ml opløsning.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 hameln pharma gmbh

 Inselstraße 1

 31787 Hameln

Tyskland

**Repræsentant**

hameln pharma ApS

Naverland 22

2600 Glostrup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55609

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. september 2001 (injektionsvæske, opløsning 5 mikrogram/ml og 50 mikrogram/ml)

Dato for seneste fornyelse: 09. februar 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. august 2023