

4. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

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

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

32683

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sufentanil "Kalceks"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Sufentanil "Kalceks" ***5 mikrogram/ml***

Hver ml opløsning indeholder 5 mikrogram sufentanil som sufentanilcitrat.

2 ml opløsning indeholder 10 mikrogram sufentanil som sufentanilcitrat.

10 ml opløsning indeholder 50 mikrogram sufentanil som sufentanilcitrat.

Sufentanil "Kalceks" ***50 mikrogram/ml***

Hver ml opløsning indeholder 50 mikrogram sufentanil som sufentanilcitrat.

5 ml opløsning indeholder 250 mikrogram sufentanil som sufentanilcitrat.

10 ml opløsning indeholder 500 mikrogram sufentanil som sufentanilcitrat.

20 ml opløsning indeholder 1000 mikrogram sufentanil som sufentanilcitrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 3,54 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning, fri for synlige partikler.

pH-værdi 3,5 til 6,0

Osmolalitet 270‑310 mOsm/kg

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Brug til voksne

*Intravenøs* administration af sufentanil er indiceret til brug ved anæstesi under alle kirurgiske indgreb hos patienter med endotrakeal intubation, der får kunstig respiration:

* som analgetisk komponent under induktion og vedligeholdelse af balanceret anæstesi;
* som anæstesimiddel ved induktion og vedligeholdelse af anæstesi.

Brug af *epidural* administration af sufentanil er indiceret som et supplerende analgetikum til epidural bupivacain:

* til postoperativ behandling af smerte efter almen-, thorax- og ortopædkirurgi samt kejsersnit.
* til behandling af smerte under veer og vaginal fødsel.

Anvendelse til pædiatrisk population

*Intravenøs* sufentanil er indiceret som et anæstesimiddel til brug under induktion og/eller vedligeholdelse af balanceret generel anæstesi hos børn, der er over 1 måned gamle.

*Epidural* sufentanil er indiceret til børn på 1 år og derover til postoperativ behandling af smerte efter almen kirurgi, torakale eller ortopædiske indgreb.

**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. Epidural administration skal foretages af en læge, som har tilstrækkelig erfaring med epidural indgivelsesteknik. Kanylens eller kateterets korrekte position skal kontrolleres inden indgivelsen.

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

For at undgå risiko for bradykardi tilrådes det at injicere en lille dosis af et antikolinergt stof umiddelbart før induktion af anæstesi. Kvalme og opkastning kan undgås ved administration af et antiemetikum. Afhængigt af de forskellige indikationer er administration og dosis som følger:

Dosering

**Intravenøs administration**

* Voksne

*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).

Afvænningsfase: under denne fase skal dosis reduceres meget langsomt.

*Som anæstesimiddel til induktion/vedligeholdelse af anæstesi*

*Initialdosis:* langsom injektion i.v. eller kortvarig infusion over 2‑10 minutter: 7‑20 mikrogram sufentanil/kg legemsvægt.

*Vedligeholdelsesdosis:* indgives 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 sædvanligvis tilstrækkelige til vedligeholdelse af en stabil kardiovaskulær tilstand under anæstesien.

Bemærk:

Vedligeholdelsesdosis skal tilpasses den enkelte patients behov og den forventede resterende operationstid.

* Pædiatrisk population

*Børn ≤1 måned (nyfødte)*

På grund af den store variabilitet i de farmakokinetiske parametre hos nyfødte kan der ikke gives nogen pålidelige doseringsanbefalinger. Se også pkt. 4.4 og 5.2.

*Børn >1 måned*

Det anbefales at præmedicinere med et antikolinergikum, såsom atropin, ved alle doser, medmindre dette er kontraindiceret.

*Induktion af anæstesi*

Sufentanil kan administreres som en langsom bolusinjektion på 0,2‑0,5 mikrogram/kg over 30 sekunder eller mere i kombination med et anæstesiinduktionsmiddel. Ved større operationer (fx hjertekirurgi) kan der administreres doser på op til 1 mikrogram/kg.

*Vedligeholdelse af anæstesi hos ventilerede patienter*

Sufentanil kan administreres som en del af balanceret anæstesi. Dosering afhænger af dosis af samtidig anvendte anæstesimidler, samt type og varighed af operationen. En startdosis på 0,3‑2 mikrogram/kg administreret via en langsom bolusinjektion over mindst 30 sekunder kan efterfølges af yderligere bolusdoser på 0,1‑1 mikrogram/kg efter behov op til en total maksimaldosis på 5 mikrogram/kg i forbindelse med hjertekirurgi.

Bemærk:

Vedligeholdelsesdosis skal tilpasses den enkelte patients behov og den forventede resterende operationstid. I lyset af den større clearance hos børn kan højere dosis eller hyppigere administration være nødvendig til denne patientgruppe. Sufentanil som eneste anæstesimiddel indgivet som bolus giver ikke sikker anæstesidybde og kræver supplerende anæstesimedicinering.

**Epidural administration**

* Voksne

Epidural administration som et supplerende analgetika til epiduralt bupivacain:

*Til postoperativ behandling af smerter efter almen-, thorax- og ortopædkirurgi samt kejsersnit*

Under operationen kan en begyndelsesdosis indgives epiduralt: 10‑15 ml bupivacain 0,25 % plus 1 mikrogram sufentanil/ml.

Som baggrundsinfusion for analgesi indgives bupivacain 0,175 % plus 1 mikrogram sufentanil/ml i den postoperative fase ved kontinuerlig epidural infusion. Indledende infusionshastighed på 5 ml/time, derefter individuelt tilpassede vedligeholdelsesdoser på 4‑14 ml/time. Supplerende bolusinjektioner på 2 ml bør gives, når patienten ønsker det. En blokeringstid på 20 minutter anbefales.

*Til behandling af smerter under veer og vaginal fødsel*

Tilføjelse af 10 mikrogram sufentanil i forbindelse med epidural bupivacain (0,125 % - 0,25 %) bevirker en længerevarende og bedre analgesi. Et injektionsvolumen på 10 ml har vist sig at være optimalt. Der opnås en bedre opblanding, hvis først sufentanil og derefter bupivacain trækkes op i det ønskede forhold.

Det optimale totalvolumen på 10 ml kan ved behov opnås ved fortynding med en 0,9 % natriumkloridopløsning. Yderligere to injektioner af kombinationen kan indgives ved behov. En totaldosis på 30 mikrogram sufentanil må ikke overskrides.

* Pædiatrisk population

Sufentanil må kun administreres epiduralt til børn af anæstesiologer, der er specifikt uddannet i pædiatrisk epidural anæstesi og til behandling af respirationsnedsættende virkninger af opioider. Der skal være passende genoplivningsudstyr, herunder hjælpemidler til sikring af luftvejene og en opioidantagonist, til umiddelbar rådighed.

Pædiatriske patienter skal monitoreres for tegn på luftvejsdepression i mindst 2 timer efter epidural administration af sufentanil.

Brug af epidural sufentanil hos pædiatriske patienter er kun blevet dokumenteret i et begrænset antal tilfælde.

*Børn >1 år*

En enkelt bolusdosis på 0,25‑0,75 mikrogram/kg sufentanil indgivet intraoperativt giver smertelindring i en periode på 1 til 12 timer. Varigheden af effektiv analgesi påvirkes af det kirurgiske indgreb og af samtidig brug af epidurale lokalanalgetika af amidtypen.

*Børn <1 år*

Sufentanils sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 år er endnu ikke klarlagt (se også pkt. 4.4 og 5.1).

De foreliggende data vedrørende børn over 3 måneder er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Der foreligger ingen data vedrørende nyfødte og spædbørn under 3 måneder.

Særlige forsigtighedsregler ved dosering

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

Den foreslåede samlede dosis skal titreres omhyggeligt til patienter med en af følgende lidelser: ukompenseret hypothyreoidisme, lungesygdom, særligt hvis vitalkapaciteten er nedsat, samt ved fedme og alkoholisme. Forlænget postoperativ overvågning af disse patienter er ligeledes tilrådelig.

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

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

Anvendelsesvarighed afhænger af den forventede operationstid.

Varigheden af epidural administration afhænger af den kliniske udvikling. Der findes ikke tilstrækkelige kliniske data for længere tids brug end fem dage postoperativt.

Administration

Intravenøs eller epidural anvendelse.

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

Administration af hurtige bolus-injektioner skal undgås. Såfremt administrationen foregår i kombination med et sedativt stof, skal begge lægemidler administreres i separate sprøjter.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, andre opioider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Forstyrrelser, under hvilke depression af respirationscentret skal undgås.
* Akut hepatisk porfyri.
* Samtidig brug af MAO-hæmmere eller deres anvendelse inden for de sidste 14 dage (se pkt. 4.5).
* Samtidig behandling med blandede morfin-agonist-antagonister (fx nalbuphin, buprenorphin, pentazocin).
* Intravenøs brug under fødslen eller inden afklemning af navlestrengen under kejsersnit.
* Generelle kontraindikationer vedrørende regional anæstesi skal tages i betragtning ved epidural administration af sufentanil.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Som med alle potente opioider er respirationsdepression dosisrelateret og kan reverseres med specifikke opioid-antagonister (naloxon), men det kan være nødvendigt med gentagen dosering deraf, da respirationsdepression kan vare længere end opioid-antagonistens virkning. Dyb 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 umiddelbar adgang til genoplivningsudstyr og opioid-antagonister. Hyperventilation under anæstesi kan ændre patientens respons på CO2 og derved påvirke vejrtrækningen efter operationen.

Risiko ved samtidig brug af beroligende lægemidler som benzodiazepiner og beslægtede midler

Samtidig brug af Sufentanil "Kalceks" og sedativa, fx benzodiazepiner, eller lignende lægemidler kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. På grund af disse risici skal samtidig ordination af disse sedativa være forbeholdt patienter, der ikke har andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Sufentanil "Kalceks" samtidig med sedativa, skal den laveste mulige effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som mulig.

Patienten skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at oplyse patienten og dennes omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

Tolerance og opioidmisbrug (misbrug og afhængighed)

Tolerance, fysisk og psykisk afhængighed og opioidmisbrug, kan udvikles ved gentagen administration af opioider.

Misbrug eller forsætlig misbrug af Sufentanil "Kalceks" kan resultere i overdosering og/eller død. Risikoen for at udvikle opioidmisbrug er 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 genopfyldninger). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på opioidmisbrug skal det overvejes at konsultere en specialist i afhængighed.

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 "Kalceks", 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 "Kalceks" til patienter i respirator på intensivafdeling bør ikke anvendes til behandling i mere end 3 dage.

Følgende anbefalinger kan gives:

* Sufentanil-dosis må ikke være højere end nødvendigt.
* Dosisreduktion over flere dage.
* Administration af clonidin, ved behov, for at undertrykke abstinenssymptomerne.

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 "Kalceks" anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for ileus.

Sufentanil kan som en μ-opioid receptoragonist forårsage spasmer i sphincter Oddi. Derfor bør Sufentanil "Kalceks" anvendes med forsigtighed hos patienter med galdevejssygdom, herunder akut pankreatitis.

Øvrige

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

Ved epidural administration skal der udvises forsigtighed i tilfælde af respirations­depression eller kompromitteret respirationsfunktion eller i tilfælde af føtal stress. Patienten skal monitoreres nøje i mindst 1 time efter hver dosis, da respirations­depression kan indtræde tidligt.

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

Nyfødte må forventes at være særligt følsomme over for sufentanils respiratorisk depressive virkning, da det er tilfældet med andre opioider. Der er kun indberettet begrænsede data fra intravenøs injektion med sufentanil til spædbørn. På grund af den store variabilitet i de farmakokinetiske parametre hos nyfødte er der en risiko for over- eller underdosering af intravenøs sufentanil i den neonatale periode. Se også pkt. 4.2 og 5.2. Sikkerheden og virkningen af epidural sufentanil hos børn under 1 år er endnu ikke klarlagt (se også pkt. 4.2 og 5.1). Derfor må fordel/risiko-forholdet vurderes omhyggeligt, inden sufentanil anvendes til nyfødte og spædbørn.

Der kan forekomme non-epileptiske (myo)kloniske bevægelser.

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

Myasthenia gravis: Sufentanil kan forårsage muskelrigiditet efter i.v. administration, hvilket indicerer anvendelse af muskelrelaksantia. Derfor bør sufentanil ikke anvendes til patienter med myasthenia gravis, da anvendelse af muskelrelaksantia er uhensigtsmæssig til disse patienter.

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 takykardiske virkning, som er forårsaget af administration 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.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 3,54 mg natrium pr. ml opløsning, svarende til 0,18 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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

Samtidig behandling med blandede morfin-agonist-antagonister (fx nalbuphin, buprenorphin, pentazocin) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Serotonerge lægemidler, herunter monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere)

Samtidig administration af sufentanil og et serotonergt middel som fx selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-norepinephrin-genoptagelses­hæmmere (SNRI'er) eller monoaminooxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) kan øge risikoen for serotoninsyndrom, som er en potentielt livstruende tilstand. MAO-hæmmere må ikke tages i 2 uger før eller samtidigt med, at der gives sufentanil (se pkt. 4.3).

Gabapentinoider

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

Sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler

Samtidig brug af opioider og sedativa, fx benzodiazepiner eller lignende lægemidler, øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald som følge af supplerende CNS-dæmpende virkning. Dosis og varighed af samtidig brug skal begrænses (se pkt. 4.4). Den samtidige administration af benzodiazepiner kan medføre blodtryksfald.

Andre CNS-depressiva

Lægemidler såsom barbiturater, opioider, antipsykotika, generelle anæstetika og andre non-selektive CNS‑depressiva (fx alkohol) kan forstærke den opioidforårsagede respirationsdepression.

Hvis patienter har fået andre CNS-depressiva, er den påkrævede dosis sufentanil muligvis mindre end sædvanlig. Samtidig anvendelse med sufentanil hos patienter med spontan respiration kan øge risikoen for respirationsdepression, dyb sedation, koma og død.

Sufentanils virkning på andre lægemidler

Efter administration af sufentanil skal dosis af andre CNS-depressiva reduceres. Dette er især vigtigt efter kirurgi, da dyb analgesi ledsages af markant respirationsdepression, som kan vare ved eller vende tilbage i den postoperative periode. Administration af et CNS-depressivum, som fx 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 dog 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 (fx ketoconazol, itraconazol, ritonavir) kan hæmme sufentanils metabolisme. 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 sufentanil og nitrogenoxid administreres samtidigt, kan der opstå en sænkning af blodtryk, hjertefrekvens og hjerteydelse.

Samtidig administration af sufentanil og vecuronium eller suxamethonium kan inducere bradykardi, især hvis pulsen allerede er langsom (fx 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 graviditet er ikke fastlagt, men dyreforsøg har ikke påvist nogen teratogene virkninger. Som med andre lægemidler skal risikoen afvejes i forhold til den potentielle gavnlige virkning for patienten.

Sufentanil passerer hurtigt den humane placenta og koncentrationen stiger lineært ved en øget maternal koncentration. En værdi på 0,81 blev bestemt for forholdet mellem den umbilikale venøse koncentration og den maternale venøse koncentration.

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

Kontrollerede kliniske studier af fødsler har påvist, at sufentanil i tillæg til epidural bupivacain i samlet dosis på op til 30 mikrogram ikke har nogen skadelig virkning på moderen eller det nyfødte barn. Efter epidural administration af en samlet dosis, der ikke overskred 30 mikrogram, blev der påvist gennemsnitlige plasmakoncentrationer på 0,016 ng/ml i navlevenen. Der skal altid være en antidot parat til barnet.

Amning

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

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om sufentanils virkning på fertilitet. Forsøg hos rotter har vist nedsat fertilitet og øget fosterdødelighed (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Sufentanil påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienten må først føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når der er gået tilstrækkelig tid siden administrationen af sufentanil. Patienten bør kun sendes hjem under ledsagelse og skal tilrådes at undgå indtagelse af alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Sufentanils sikkerhed blev evalueret 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 anæstesimiddel 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 fik mindst 1 dosis sufentanil og tilvejebragte sikkerhedsdata. På baggrund af de samlede sikkerhedsdata fra disse kliniske forsøg var de hyppigst indberettede (≥5 % incidens) bivirkninger: Sedation (19,5 %), pruritus (15,2 %), kvalme (9,8 %), og opkastning (5,7 %).

Nedenstående tabel angiver de bivirkninger (heriblandt ovennævnte bivirkninger), der er indberettet i forbindelse med brug af sufentanil, enten i kliniske forsøg eller efter markedsføring af lægemidlet.

Hyppighedskategorier er defineret ved brug af følgende 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).

**Tabel 1. Bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighedskategori** | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | Ikke almindelig | Rhinitis |
| **Immunsystemet** | Ikke almindelig | Overfølsomhed |
| Ikke kendt | Anafylaktisk chok, anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion |
| **Psykiske forstyrrelser** | Ikke almindelig | Apati, nervøsitet |
| **Nervesystemet** | Meget almindelig | Sedation |
| Almindelig | Neonatal tremor, svimmelhed, hovedpine |
| Ikke almindelig | Intraoperative muskelbevægelser, ataksi, neonatal dyskinesi, dystoni, hyperrefleksi, hypertoni, neonatal hypokinesi, somnolens |
| Ikke kendt | Tonisk-kloniske bevægelser (ufrivillige muskelsammentrækninger), eufori, vertigo, koma, kramper |
| **Øjne** | Ikke almindelig | Synsforstyrrelser |
| Ikke kendt | Miosis |
| **Hjerte** | Almindelig | Takykardi |
| Ikke almindelig | Atrioventrikulært blok, cyanose, bradykardi, arytmi, abnormt elektrokardiogram, asystoli |
| Ikke kendt | Hjertestop |
| **Vaskulære sygdomme** | Almindelig | Hypertension, hypotension, bleghed |
| Ikke kendt | Chok |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | Almindelig | Neonatal cyanose |
| Ikke almindelig | Bronkospasme, hypoventilation, dysfoni, hoste, hikke, luftvejslidelser |
| Ikke kendt | Respirationsstop, apnø, respirations­depression, lungeødem, laryngospasme |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig | Kvalme, opkastning |
| **Hud og subkutane væv** | Meget almindelig | Pruritus |
| Almindelig | Misfarvning af huden |
| Ikke almindelig | Allergisk dermatitis, hyperhidrose, udslæt, neonatalt udslæt, tør hud |
| Ikke kendt | Erytem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Almindelig | Muskeltrækninger |
| Ikke almindelig | Rygsmerter, neonatal hypotoni, skeletal muskelstivhed (heriblandt stivhed i brystvæg) |
| Ikke kendt | Muskelkramper |
| **Nyrer og urinveje** | Almindelig | Urinretention, urininkontinens |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Almindelig | Pyreksi |
| Ikke almindelig | Kulderystelser, hypotermi, nedsat legemstemperatur, øget legemstemperatur, reaktion på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, smerte |

Pædiatrisk population

Bivirkningers hyppighed, art og sværhedsgrad 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 overdosering 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 administreres under kontrollerede forhold skal der sikres passende håndtering af aktuelle symptomer.

Behandling

I tilfælde af hypoventilation eller apnø skal der administreres ilt, og respirationen understøttes eller kontrolleres efter behov. Der skal gives en særlig opioidantagonist, såsom naloxon, efter behov for at kontrollere respirationsdepression. Dette udelukker ikke brug af yderligere øjeblikkelige modforanstaltninger. Respirationsdepressionen kan vare i længere tid end antagonistens virkning. Det kan derfor være nødvendigt med yderligere doser af sidstnævnte.

Hvis respirationsdepression er forbundet med muskelrigiditet, kan det være nødvendigt at administrere en intravenøs neuromuskulær blokker 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: N01AH03.

Sufentanil, et højpotent opioidanalgetikum, er en specifik µ-agonist med 7-10 gange større affinitet til µ-receptorer sammenlignet med fentanyl. Sufentanil har en langt mere potent 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 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 sikkerhedsindeks (LD50/ED50 for den laveste anæstesigrad) hos rotter. Ved 25 211 er indekset 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.

Pædiatrisk population

*Epidural administration*

Analgesien indtrådte og varede gennemsnitligt hhv. 3,0 ± 0,3 og 198 ± 19 minutter efter epidural administration af 0,75 mikrogram/kg sufentanil hos 15 børn i alderen 4 til 12 år.

Epidural sufentanil er kun administreret til et begrænset antal børn i alderen 3 måneder til 1 år som en enkelt bolusdosis på 0,25‑0,75 mikrogram/kg til postoperativ smertekontrol.

Hos børn over 3 måneder gav en epidural bolusdosis på 0,1 mikrogram/kg sufentanil efterfulgt af en epidural infusion på 0,03‑0,3 mikrogram/kg/time kombineret med et lokalanalgetikum af amidtypen effektiv postoperativ analgesi i op til 72 timer hos patienterne efter subumbilikal kirurgi.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Maksimale plasmakoncentrationer af sufentanil blev nået i løbet af 10 minutter efter epidural administration og er 4‑6 gange lavere end de, der blev opnået efter intravenøs administration. Tilføjelse af epinefrin (50‑75 mikrogram) nedsætter sufentanils initiale absorptionshastighed med 25‑50 %.

Fordeling

Resultaterne af undersøgelser med intravenøse doser med 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. Fordelingsvolumen i det centrale rum (VC) var 14,2 l, og fordelings­volumen i steady state (VdSS) var 344 l. På grund af analysemetodens detektions­grænse fandtes signifikant kortere halveringstid (240 minutter) 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. Sufentanils plasmaproteinbinding er 92,5 %.

Biotransformation

Biotransformationen forekommer hovedsagelig i leveren og tyndtarmen. Sufentanil metaboliseres hovedsageligt via det humane cytokrom P450 3A4-enzym.

Elimination

Sufentanils gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid er 784 (656‑938) minutter. Eliminationshalveringstiden var signifikant kortere (240 minutter) efter dosis på 250 mikrogram dosis end efter dosis på 1500 mikrogram. Plasmaclearance er 917 ml/min. Næsten 80 % af den administrerede dosis blev udskilt inden for 24 timer, kun 2 % blev udskilt uomdannet.

Særlige populationer

*Leverinsufficiens*

Fordelingsvolumenet er let øget, og total clearance er lidt lavere hos patienter med levercirrhose end hos kontrolpatienter. Dette resulterer i en signifikant forlængelse af halveringstiden med omkring 30 %, hvilket ofte kræver en længere postoperativ overvågningsperiode (se pkt. 4.4).

*Nyreinsufficiens*

Fordelingsvolumen ved steady state, total clearance og terminal eliminationshalveringstid hos patienter i dialyse eller nyretransplantation er ikke forskellig fra raske kontrolpatienter. Sufentanils frie fraktion i denne population er ikke forskellig fra raske patienter.

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske data vedrørende børn er begrænsede.

Intravenøs administration

Plasmaproteinbindingen hos børn er lavere end hos voksne og stiger med alderen. Hos nyfødte 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 som hos voksne (tabel 2). 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 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/kg.). Nyfødte 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 2. Sufentanils gennemsnitlige farmakokinetiske parametre hos børn efter administration af 10-15 mikrogram/kg sufentanil som en enkelt intravenøs bolusdosis (N = 28)**

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

Cl = clearance, normaliseret iht. legemsvæg; N = antal patienter inkluderet i en analyse; SD = standardafvigelse; T1/2β = eliminationshalveringstid; VdSS = distributionsvolumen ved steady state. De angivne aldersområder stemmer overens med de undersøgte børn.

Epidural administration

Efter epidural administration af 0,75 mikrogram/kg sufentanil hos 15 børn i alderen 4 til 12 år lå de plasmaniveauer, der blev målt 30, 60, 120 og 240 minutter efter injektionen, i området 0,08 ± 0,01 til 0,10 + 0,01 ng/ml.

Hos 6 børn i alderen 5 til 12 år, der fik en bolusdosis på 0,6 mikrogram/kg sufentanil efterfulgt af kontinuerlig epidural infusion med 0,08 mikrogram/kg/time sufentanil og bupivacain 0,2 mg/kg/time i 48 timer, blev de maksimale koncentrationer nået ca. 20 minutter efter bolus-injektionen og varierede fra under kvantifikationsgrænsen (<0,02 ng/ml) til 0,074 ng/ml.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Virkningerne på reproduktionen (nedsat fertilitet, embryotoksiske virkninger, føtotoksiske virkninger, neonatal mortalitet) forekom kun hos rotter og kaniner efter administration af doser, som var toksiske i moderdyrene (2,5 gange den humane dosis i 10‑30 dage). Der er ikke indberettet teratogene virkninger. Der er ikke publiceret langtidsundersøgelser af sufentanils karcinogene potentiale hos dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Citronsyremonohydrat (til pH‑justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Opbevaringstid efter åbning af ampullen

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart.

Holdbarhed efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 72 timer ved 20 til 25 °C og 2 til 8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortyndingen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af ampul og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml, 5 ml, 10 ml eller 20 ml farveløse type I glasampuller med OPC (one-point-cut).

Ampullerne er pakket i foring. Foringerne er pakket i yderkartoner.

Pakningsstørrelser:

Sufentanil "Kalceks" ***5 mikrogram/ml***

5 eller 10 ampuller med 2 ml

5 eller 10 ampuller med 10 ml

Sufentanil "Kalceks" ***50 mikrogram/ml***

5 eller 10 ampuller med 5 ml

5 eller 10 ampuller med 10 ml

5 eller 10 ampuller med 20 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Eventuelt ubrugt opløsning skal kasseres.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt før anvendelse. Lægemidlet må ikke anvendes, hvis der er synlige tegn på nedbrydning (fx partikler eller misfarvning).

Kan fortyndes med:

9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid til injektion, opløsning

50 mg/ml (5 %) glucose til injektion, opløsning

Ringer-opløsning

Ringer-laktat-opløsning

Til epidural brug kan produktet blandes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) og/eller bupivacainopløsning.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

LV‑1057 Rīga

Letland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mikrogram/ml: 66797

50 mikrogram/ml: 66798

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2024