

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SOFENTIL 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju
SOFENTIL 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SOFENTIL 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju
Svaki ml otopine sadrži 5 mikrograma sufentanila u obliku sufentanilcitrata.

SOFENTIL 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju
Svaki ml otopine sadrži 50 mikrograma sufentanila u obliku sufentanilcitrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Natrijev hidroksid i natrijev klorid.
Svaki ml otopine za injekcije sadrži 0,39 mmol (9 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Otopina je bistra i bezbojna, bez vidljivih čestica, pH je 4,0-6,0 i osmolalnost 250 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli:

Kombinirana anestezija i analgezija.

Epiduralna analgezija u liječenju postoperativne boli.

Dodatno sredstvo analgezije uz epiduralno primijenjen bupivakain u liječenju boli kod trudova i vaginalnog poroda.

Pedijatrijska populacija:

Intravenski: SOFENTIL je indiciran kao analgetik tijekom indukcije i/ili održavanja uravnotežene opće anestezije u djece starije od mjesec dana.

Epiduralno: SOFENTIL je indiciran za postoperativno liječenje boli nakon općih operativnih, torakalnih ili ortopedskih zahvata u djece u dobi od 1 godine i starije.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Kombinirana anestezija i analgezija:

Analgezija: 0,5 - 5 mikrograma/kg i.v.

Anestezija: 25 - 50 mikrograma/kg i.v.

Epiduralna analgezija u liječenju postoperativne boli: 25-50 mikrograma.

Dodatni analgetik pri porodu: 5 - 20 mikrograma epiduralno.

Intravenska primjena

Kako bi se izbjegla bradikardija, preporučuje se primjenjivati male intravenske doze antikolinergika prije same indukcije (vidjeti dio 4.4).

Epiduralna primjena

Prije injiciranja lijeka SOFENTIL potrebno je provjeriti ispravan položaj igle ili katetera za epiduralnu primjenu.

Pedijatrijska populacija

Intravenska primjena

Djeca \leq 1 mjesec (novorođenčad)

Zbog visoke varijabilnosti farmakokinetičkih parametara u novorođenčadi, ne može se dati preporuka za pouzdano doziranje. Također vidjeti dijelove 4.4 i 5.2.

Djeca $>$ 1 mjesec

Kako bi se izbjegla bradikardija, kod svih doza, preporučuje se premedikacija antikolinergikom (poput atropina), osim ako nije kontraindicirana.

Indukcija anestezije

SOFENTIL se može primijeniti kao spora bolus injekcija od 0,2-0,5 mikrograma/kg tijekom 30 sekundi ili dulje u kombinaciji s anestetiskim indukcijskim sredstvom. U velikom operativnom zahvatu (npr. operativni zahvat srca) mogu se primijeniti doze do 1 mikrogram/kg.

Održavanje anestezije u ventiliranih bolesnika

SOFENTIL se može primijeniti kao dio kombinirane anestezije. Doziranje ovisi o dozi pratećeg anestetikog sredstva, vrsti i trajanju operativnog zahvata. Početna doza od 0,3-2 mikrograma/kg primijenjena sporom bolus injekcijom tijekom najmanje 30 sekundi može biti praćena dodatnom bolus injekcijom od 0,1-1 mikrogram/kg prema potrebi do ukupno maksimalnih 5 mikrograma/kg za operativni zahvat srca.

Epiduralna primjena

SOFENTIL epiduralno djeci smije primijeniti samo anesteziolog koji je posebno obučen za pedijatrijsku epiduralnu anesteziju i za liječenje depresivnih učinaka opioida na respiratorni sustav. Mora se osigurati hitni pristup opremi za oživljavanje i antagonistima opioida.

Nakon epiduralne primjene lijeka SOFENTIL, pedijatrijski bolesnici se moraju pratiti na znakove respiratorne depresije tijekom najmanje 2 sata. Epiduralna primjena sufentanila u pedijatrijskih bolesnika je dokumentirana samo u ograničenom broju slučajeva.

Djeca $<$ 1 godine:

Sigurnost i djelotvornost sufentanila u djece mlađe od 1 godine nije još utvrđena (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Trenutno dostupni podaci za djecu stariju od 3 mjeseca opisani su u dijelu 5.1, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Nisu dostupni podaci za novorođenčad i dojenčad mlađu od 3 mjeseca.

Djeca $>$ 1 godine:

Primjena pojedinačne intra-operativne bolus doze sufentanila od 0,25-0,75 mikrograma/kg tjelesne težine rezultirala je olakšanjem boli u razdoblju od 1 do 12 sati. Trajanje učinkovite analgezije ovisi o operativnom zahvatu i istovremenoj primjeni lokalnih anestetika amidnog tipa epiduralno.

Stariji (65 godina i stariji) i oslabljeni bolesnici:

Kao i s drugim opioidima, stariji i oslabljeni bolesnici zahtijevaju niže doze.

Namijenjenu dozu treba pažljivo titrirati u bolesnika s bilo kojim od sljedećih poremećaja:

- Ne-kompenzirani hipotiroidizam
- Pulmonalni poremećaji, posebno ako je smanjen vitalni kapacitet
- Alkoholizam ili hepatička i renalna insuficijencija (vidjeti također dio 4.4).

Produljeno postoperativno praćenje ovih bolesnika je također preporučljivo.

Bolesnici na kroničnoj terapiji opioidima ili s poviješću zloupotrebe opijata mogu zahtijevati više doze.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na sufentanil, druge opioide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Intravenska primjena kod trudova ili prije stezanja pupčane vrpce tijekom carskog reza se ne preporučuje zbog mogućnosti respiratorne depresije u novorođenčadi. Ovo je u kontrastu s epiduralnom primjenom kod trudova, tijekom koje sufentanil u dozama do 30 mikrograma ne utječe na stanje majke ili novorođenčeta. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.6.
- Prekomjerni bronhalni sekret
- Respiratorna depresija uslijed primjene drugog lijeka
- Poremećaji zbog kojih treba izbjegavati depresiju respiratornog centra

Kao i s drugim opioidima primijenjenim epiduralno, sufentanil se ne bi trebao dati u prisutnosti:

- teškog krvarenja ili šoka
- septikemije
- infekcije na mjestu primjene injekcije
- poremećaja hemostaze poput trombocitopenije i koagulopatije
- liječenja antikoagulansima ili bilo kojom drugom istovremenom terapijom ili medicinskim stanjem koje može kontraindicirati postupak epiduralne primjene.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Intravensku primjenu sufentanila smije obaviti samo iskusni anesteziolog u bolnicama ili drugim ustanovama opremljenima za endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju.

Vitalne funkcije bolesnika moraju biti rutinski praćene. Ovo također uključuje postoperativnu fazu.

Hiperalgizija izazvana opioidima

Kao i kod drugih opioida, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na povišenu dozu sufentanila nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti vjerojatnost razvoja hiperalgizije izazvane opioidima. Može biti indicirano sniziti dozu sufentanila, prekinuti terapiju sufentanilom ili ponovno procijeniti liječenje.

Kao sa svim snažnim opioidima:

Respiratorna depresija je povezana s dozom i može biti reverzibilna primjenom antagonista specifičnog opioida. Respiratorna depresija može trajati dulje od učinka antagonista opioida, bolesnika treba nadzirati i možda će biti potrebne dodatne doze antagonista specifičnog opioida.

Duboka anestezija praćena je značajnom respiratornom depresijom i gubitkom svijesti koje može trajati ili se vratiti tijekom postoperativne faze.

Hiperventilacija tijekom anestezije može mijenjati odgovor bolesnika na CO₂, rezultirajući smanjenom oksigenacijom u razdoblju nakon anestezije.

Uvijek treba uzeti u obzir rizik odgođene respiratorne depresije, a bolesnik treba biti pod odgovarajućim nadzorom. Oprema za oživljavanje i antagonisti opioida moraju biti trenutno dostupni.

Rizik istovremene primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova:

Istovremena primjena sufentanila i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može uzrokovati sedaciju, respiratornu depresiju, komu i smrt. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje s ovim sedativnim lijekovima treba rezervirati za bolesnike kod kojih nije moguće alternativno liječenje. Ako se donese odluka o istovremenom propisivanju sufentanila i sedativnih lijekova, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu, a vrijeme liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti vezano uz znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. Stoga se strogo preporučuje informirati bolesnike i njihove skrbnike da budu svjesni ovih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Općenito se preporučuje prekid primjene MAO inhibitora dva tjedna prije anestezije ili operativnog zahvata.

Može se pojaviti ukočenost mišića koja može uzrokovati respiratornu depresiju. Ovo se može izbjeći sporom i.v. injekcijom (obično su niske doze dovoljne), premedikacijom s benzodiazepinima i primjenom mišićnih relaksanasa.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnoea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida povećava rizik od CSA-e ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Mijastenija gravis:

Sufentanil može uzrokovati ukočenost mišića nakon i.v. primjene, koja može zahtijevati primjenu mišićnih relaksanasa. Stoga se sufentanil ne smije koristiti u bolesnika s mijastenijom gravis jer primjena mišićnih relaksanasa nije prikladna u ovih bolesnika.

Mogu se pojaviti ne-epileptički (mio)klonički pokreti.

Bradikardija i moguće zastoje srca mogu se pojaviti ako je bolesnik primio nisku dozu antikolinergika, ili ako se lijek SOFENTIL kombinira s nonvagolitičkim mišićnim relaksansima. Bradikardija se može liječiti atropinom.

Opioidi mogu inducirati hipotenziju, posebno u bolesnika s hipovolemijom i u bolesnika sa zatajenjem srca. Indukcijske doze moraju biti prilagođene i primijenjene sporo kako bi se izbjegla kardiovaskularna depresija. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere radi održavanja stabilnog arterijskog tlaka.

Oprez je potreban u bolesnika s kranijalnom cerebralnom traumom i povišenim intrakranijalnim tlakom. U bolesnika s ugroženom cerebralnom cirkulacijom ili intrakranijalnom sukladnošću treba izbjegavati brze bolus injekcije opioida, jer kratkotrajno smanjenje arterijskog tlaka može biti povezano s kratkim sniženjem tlaka cerebralne perfuzije.

Bolesnici koji primaju kroničnu terapiju opioidima ili imaju zloupotrebu opioida u anamnezi mogu trebati više doze.

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zloupotreba i ovisnost)

Ponavljanom primjenom opioida mogu se razviti tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD).

Zloupotreba ili namjerna pogrešna primjena lijeka SOFENTIL mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika koji imaju poremećaj uzimanja opojnih sredstava (uključujući poremećaj uzimanja alkohola) u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (roditelji ili braća i sestre), trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika s drugim psihičkim poremećajima (npr. velikom depresijom, anksioznošću i poremećajima osobnosti) u osobnoj anamnezi.

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Prekid liječenja i sindrom ustezanja

Ponavljana primjena u kratkim vremenskim intervalima tijekom duljih razdoblja može dovesti do razvoja sindroma ustezanja nakon prekida liječenja. Simptomi nakon prekida primjene lijeka SOFENTIL, uključujući tahikardiju, hipertenziju i agitaciju, prijavljeni su rijetko nakon naglog prekida liječenja, naročito ako je primjena lijeka trajala dulje od 3 dana. U prijavljenim se slučajevima korisnim pokazalo ponovno uvođenje lijeka i postupno smanjivanje doze infuzije. U bolesnika na mehaničkoj ventilaciji u jedinici intenzivne skrbi ne preporučuje se primjena lijeka SOFENTIL u trajanju duljem od 3 dana.

Učinci na probavni sustav

Sufentanil kao agonist μ -opioidnih receptora može usporiti gastrointestinalni motilitet. Stoga SOFENTIL treba oprezno primjenjivati u bolesnika s rizikom od pojave ileusa.

Sufentanil kao agonist μ -opioidnih receptora može izazvati spazam Oddijevog sfinktera. Stoga SOFENTIL treba oprezno primjenjivati u bolesnika s bolešću žučnog trakta, uključujući akutni pankreatitis.

Preporučuje se smanjenje doze u starijih ili oslabljenih bolesnika. Iako u starijih bolesnika nisu izmjereni dulji poluživoti, u ovih bolesnika primijećena je viša učestalost cirkulatornih poremećaja.

Opioide treba titrirati s oprezom u bolesnika sa sljedećim poremećajima: nekontrolirani hipotiroidizam, bolest pluća, smanjene respiratorne rezerve, alkoholizam, oštećenje jetre ili bubrega. Ovi bolesnici zahtijevaju produljeno post-operativno praćenje.

Kod epiduralne primjene, treba biti oprezan u bolesnika s respiratornom depresijom ili ugroženom respiratornom funkcijom te kod fetalne izloženosti. Bolesnika treba pažljivo pratiti tijekom najmanje 1 sat nakon svake doze, jer se mogu pojaviti i rana i produljena respiratorna depresija.

Fetalna frekvencija srca može biti promijenjena tijekom epiduralne primjene, stoga je nužno pratiti učestalost, a možda će biti potrebno liječenje.

Pedijatrijska populacija

Zbog visoke varijabilnosti farmakokinetičkih parametara u novorođenčadi, postoji rizik predoziranja ili podoziranja intravenskim sufentanilom tijekom neonatalnog razdoblja. Vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2.

Sigurnost i djelotvornost lijeka SOFENTIL primijenjenog epiduralno u djece mlađe od 1 godine nije još utvrđeno (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.1).

Može se očekivati da će novorođenčad i djeca biti posebno osjetljiva na respiratornu depresiju uzrokovanu sufentanilom, kao što je slučaj i s drugim opioidima. Stoga, prije primjene sufentanila u novorođenčadi i djece treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika.

Ovaj lijek sadrži 9 mg natrija po ml otopine za injekciju, što odgovara 0,45% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Depresori središnjeg živčanog sustava (Depresori SŽS-a)

Barbiturati, benzodiazepini, antipsihotici, opći anestetici i drugi ne-selektivni depresori središnjeg živčanog sustava (npr. alkohol) mogu potencirati depresivni učinak opioida na respiratorni sustav.

Jednom kada bolesnik primi takav depresor središnjeg živčanog sustava, bit će potrebna niža doza lijeka SOFENTIL. Istovremena primjena lijeka SOFENTIL u bolesnika sa spontanim disanjem može povećati rizik respiratorne depresije, duboku sedaciju, komu i smrt.

Učinak lijeka SOFENTIL na druge lijekove

Nakon primjene lijeka SOFENTIL, treba sniziti dozu depresora središnjeg živčanog sustava. Ovo je posebno važno nakon operativnog zahvata, jer je duboka analgezija praćena značajnom respiratornom depresijom koja može trajati ili se vratiti tijekom postoperativnog razdoblja.

Primjena depresora središnjeg živčanog sustava, npr. benzodiazepina, tijekom ovog razdoblja može nerazmjerno povećati rizik od respiratorne depresije.

Pri visokim dozama sufentanila, istovremena primjena dušikovog oksida ili čak i malih doza benzodiazepina (npr. diazepam ili midazolama) mogu uzrokovati smanjenu funkciju srca (pad krvnog tlaka i smanjenje volumena srca i srčane frekvencije).

Primjena sufentanila sa suksametonijem može izazvati bradikardiju, posebno ako je puls već nizak (npr. u bolesnika koji primaju antagoniste kalcija ili beta-blokatore). Stoga se savjetuje odgovarajuće smanjenje doze jednog ili oba lijeka.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori)

U slučaju liječenja s inhibitorima monoaminooksidaze do 14 dana prije opioidne terapije s petidinom, primijećene su po život opasne interakcije na središnjem živčanom sustavu (agitacija, ukočenost mišića, visoka tjelesna temperatura, konvulzije), kao i na respiratornim i cirkulatornim funkcijama (cirkulatorna depresija, hipotenzija, hemodinamička nestabilnost, koma). Ove interakcije ne mogu se isključiti sa sufentanilom i stoga se preporučuje prekid primjene inhibitora monoaminooksidaze (najmanje) 2 tjedna prije operativnog zahvata ili anestezije.

Serotonergični lijekovi

Istodobna primjena sufentanila sa serotonergičkim lijekovima, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitora monoaminooksidaze (MAOI), može povećati rizik od serotoninskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život. Inhibitori monoaminooksidaze ne smiju se uzimati dva tjedna prije primjene lijeka SOFENTIL ni tijekom primjene lijeka SOFENTIL.

Inhibitori CYP3A4 (citokrom P450 3A4)

Sufentanil se metabolizira uglavnom putem citokroma P450 3A4, ali nije zabilježena *in vivo* inhibicija eritromicina (poznati inhibitor enzima citokroma P450 3A4). Iako klinički podaci nedostaju, *in vitro* podaci pokazuju da drugi snažni inhibitori CYP 3A4 poput ketokonazola, itrakonazola i ritonavira mogu inhibirati metabolizam sufentanila u takvom opsegu koji može povećati rizik za produljenu ili odgođenu respiratornu depresiju. Ako je potrebna istovremena primjena, bolesnika se mora vrlo pažljivo pratiti. Možda će biti potrebno smanjenje doze lijeka SOFENTIL.

Gabapentinoidi

Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Postoji malo iskustva o intravenskoj primjeni sufentanila u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni učinak. Kao i s drugim lijekovima, mora se odvagati rizik primjene u odnosu na moguću korist za bolesnicu.

Intravenska primjena kod trudova ili prije stezanja pupčane vrpce tijekom carskog reza je kontraindicirana zbog mogućnosti respiratorne depresije u novorođenčadi.

Sufentanil brzo prolazi u placentu i koncentracija linearno raste pri povišenim koncentracijama koje se daju majci. Odnos koncentracije u umbilikalnoj veni i venske koncentracije majke je 0,81.

Sufentanil se može primijeniti epiduralno. Kontrolirana klinička ispitivanja tijekom trudova su pokazala da sufentanil dodan epiduralno primijenjenom bupivakainu u ukupnoj dozi do 30 mikrograma nema štetan učinak na majku ili novorođenče. Sufentanil prolazi kroz placentu. Nakon epiduralne primjene ukupne doze koja ne prelazi 30 mikrograma, srednje koncentracije u plazmi od 0,016 nanograma/ml su otkrivene u umbilikalnoj veni.

Antidot za dijete uvijek treba biti dostupan.

Dojenje:

Sufentanil se izlučuje u majčino mlijeko. Potreban je oprez kada se sufentanil primjenjuje ženama koje doje.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sufentanil značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Bolesnici smiju voziti motorna vozila i raditi sa strojevima samo ako je prošlo dovoljno vremena nakon primjene lijeka SOFENTIL.

Bolesnike ne treba otpustiti kući bez pratnje te ih treba savjetovati da izbjegavaju konzumaciju alkohola.

4.8 Nuspojave

Sigurnost sufentanila je procijenjena na 650 ispitanika liječenih sufentanilom koji su sudjelovali u 6 kliničkih ispitivanja. Od toga, 78 ispitanika je sudjelovalo u 2 ispitivanja u kojima je sufentanil primijenjen intravenski kao sredstvo anestezije za indukciju i održavanje anestezije u ispitanika koji su se podvrgavali velikim operativnim zahvatima (bypass koronarne arterije ili operativni zahvati na otvorenom srcu). Preostalih 572 ispitanika su sudjelovala u 4 ispitivanja epiduralno primijenjenog sufentanila za postoperativnu analgeziju, ili kao dodatno sredstvo analgezije uz epiduralno primijenjen bupivakain kod trudova i vaginalnog poroda. Ispitanici su primili najmanje 1 dozu sufentanila i dostavili su sigurnosne podatke.

Temeljeno na sveukupnim sigurnosnim podacima iz ovih kliničkih ispitivanja, najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 5\%$ učestalosti) su: sedacija (19,5%), pruritus (15,2%), mučnina (9,8%) i povraćanje (5,7%).

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, priroda i težina nuspojava u djece biti ista kao i u odraslih.

Sljedeća tablica pokazuje nuspojave povezane s primjenom sufentanila, zabilježene u kliničkim ispitivanjima, uključujući i one navedene u tekstu iznad, ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Primjenjuje se sljedeća kategorizacija učestalosti:

Vrlo često: ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$); učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

Nuspojave					
Organski sustav	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Rinitis		
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost		Anafilaktički šok, Anafilaktička reakcija, Anafilaktoidna reakcija
Psihijatrijski poremećaji			Apatija, Nervoja		
Poremećaji živčanog sustava	Sedacija	Neonatalni tremor, Omaglica, Glavobolja	Ataksija, Neonatalna diskinezija, Distonija, Hiperrefleksija, Hipertonija, Neonatalna hipokinezija, Somnolencija		Koma, Konvulzije, Nevoljne mišićne kontrakcije
Poremećaji oka			Poremećaji vida		Mioza

Nuspojave					
Organski sustav	Kategorija učestalosti				
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Nepoznato
Srčani poremećaji		Tahikardija	Atrioventrikularni blok, Cijanoza, Bradikardija, Aritmija, Abnormalni elektrokardiogram		Zastoj srca
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija, Hipotenzija, Bljedilo			Šok
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Neonatalna cijanoza	Bronhospazam, Hipoventilacija, Disfonija, Kašalj, Štucanje, Respiratorni poremećaj		Respiratorni zastoj, Apneja, Respiratorna depresija, Pulmonalni edem, Laringospazam
Poremećaji probavnog sustava		Povraćanje, Mučnina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Promjena boje kože	Alergijski dermatitis, Hiperhidroza, Osip, Neonatalni osip, Suha koža		Eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Trzanje mišića	Bol u leđima, Neonatalna hipotonija, Ukočenost mišića		Grčevi mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna retencija, Urinarna inkontinencija			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija	Hipotermija, Snižena tjelesna temperatura, Povišena tjelesna temperatura, Zimica, Reakcija na mjestu primjene injekcije, Bol na mjestu primjene injekcije, Bol		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Čini se da je predoziranje produljeni farmakološki učinak sufentanila. Ovisno o individualnoj osjetljivosti, najozbiljniji značajni učinak predoziranja je respiratorna depresija, koja se može manifestirati svim stupnjevima, od bradipneje do apneje.

Liječenje

U hipoventilaciji ili apneji, treba primijeniti kisik i podržati ili kontrolirati disanje, kako je indicirano. Antagonist specifičnog opioida se može koristiti za kontrolu respiratorne depresije. U isto vrijeme, također treba poduzeti hitne simptomatske protumjere. S obzirom na to da trajanje respiratorne depresije inducirane sufentanilom može trajati dulje nego trajanje djelovanja antagonista, možda će biti potrebne ponovljene doze antagonista.

Ako je respiratorna depresija povezana s ukočenošću mišića, može biti potrebna intravenska primjena neuromuskularnog blokirajućeg sredstva za olakšavanje podrške ili kontrole disanja.

Bolesnika treba pažljivo pratiti, te održavati toplinu tijela i unos tekućine. Hipovolemiju treba smatrati mogućim uzrokom teške ili dugotrajne hipotenzije. U tom slučaju, treba ju kontrolirati odgovarajućom parenteralnom primjenom tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Opioidni anestetici, ATK oznaka: N01AH03

Sufentanil je snažan sintetički opioid s μ -agonističkim farmakološkim učinkom. Sufentanil je vrlo snažan opioid (7-10 puta snažniji od fentanila u ljudi) s visokim sigurnosnim indeksom (LD50/ED50 za najniži stupanj analgezije) u štakora; kod 25, 211, indeks je viši nego za fentanil (277) ili morfin (69,5). Intravenski sufentanil ima brzi početak djelovanja. Ograničena akumulacija u, i brza eliminacija iz spremišta za pohranu omogućuje brzi oporavak. Dubina analgezije je ovisna o dozi, i može se prilagoditi, po potrebi, razini boli tijekom operativnog zahvata.

Kao i u slučaju s drugim opioidima, sufentanil (ovisno o dozi i brzini primjene) može uzrokovati ukočenost mišića, kao i euforiju, miozu i bradikardiju.

Ispitivanja s histaminom nisu pokazala potencijal otpuštanja histamina u bolesnika koji primaju sufentanil.

Učinak sufentanila je trenutno i potpuno reverzibilan primjenom antagonista specifičnog opijata.

Kod epiduralne primjene, sufentanil pruža spinalnu analgeziju s brzim početkom djelovanja (5-10 min) i umjerenog trajanja (obično 4-6 sati).

Pedijatrijska populacija

Epiduralna primjena

Srednji početak i trajanje analgezije su bili $3,0 \pm 0,3$ odnosno 198 ± 19 minuta, nakon epiduralne primjene od 0,75 mikrograma/kg sufentanila u 15 djece u dobi od 4 do 12 godina.

Sufentanil je primijenjen epiduralno samo u ograničenom broju djece u dobi od 3 mjeseca do 1 godine kao pojedinačna bolus doza od 0,25-0,75 mikrograma/kg za kontrolu postoperativne boli.

U djece starije od 3 mjeseca, epiduralna bolus doza od 0,1 mikrograma/kg sufentanila praćena epiduralnom infuzijom od 0,03-0,3 mikrograma/kg/h kombinirana s amidnim lokalnim anestetikom amidnog tipa omogućila je učinkovitu postoperativnu analgeziju do 72 sata u bolesnika nakon subumbilikalnog operativnog zahvata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U epiduralnoj primjeni, maksimalna koncentracija u plazmi je postignuta unutar 10 minuta i 4-6 puta je niža nego koncentracija u plazmi nakon intravenske primjene. Istovremena primjena efedrina (50-75 mikrograma) dodatno smanjuje inicijalno brzu apsorpciju za 25-50%.

Distribucija

U ispitivanjima u kojima je sufentanil u dozama od 250-1500 mikrograma primijenjen intravenski tijekom duljeg razdoblja, poluvrijeme u fazi distribucije bilo je 2,3 – 4,5 minute i 35 - 73 minute, volumen distribucije u središnjem odjeljku 14,2 litre, volumen distribucije u stanju ravnoteže 344 litre. Poluvrijeme u fazi distribucije, radije nego poluvrijeme eliminacije (raspon od 4,1 h nakon 250 mikrograma za 10-16 sati nakon 500-1500 mikrograma) je determinanta stope pada u koncentraciji u plazmi od terapijskih do subterapijskih raspona. Farmakokinetika sufentanila je linearna u ispitivanjima raspona doze.

Vežanje sufentanila za proteine plazme je 92,5%.

Biotransformacija

Biotransformacija tvari se odvija primarno u jetri i tankom crijevu. Sufentanil se metabolizira uglavnom putem humanog enzima citokroma P450 3A4.

Eliminacija

Srednje (raspon) terminalno poluvrijeme eliminacije je iznosilo 784 (656 - 938) minute. Kao rezultat metodološke detekcije limita, poluvrijeme eliminacije je nakon doze od 250 mikrograma bilo značajno kraće (240 minuta) nego nakon doze od 1500 mikrograma. Stopa klirensa bila je 917 ml/minuti. Približno 80% primijenjene doze je eliminirano unutar 24 sata, sa samo 2% u obliku nepromijenjene tvari.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Volumen distribucije je blago povećan, i sveukupni klirens je blago snižen u bolesnika s cirozom u odnosu na kontrolne bolesnike. Ovo rezultira značajnim produljenjem poluživota za otprilike 30%, što često zahtijeva dulji post-operativni period praćenja (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Volumen distribucije u stanju ravnoteže, ukupni klirens i terminalno poluvrijeme eliminacije u bolesnika na dijalizi ili koji se podvrgavaju renalnoj transplantaciji nije različit u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike. Slobodna frakcija sufentanila u ovoj populaciji nije različita u odnosu na zdrave ispitanike.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičke informacije u djece su ograničene.

Intravenska primjena

Vežanje za proteine plazme niže je u djece u usporedbi s odraslima i povisuje se s dobi. U novorođenčadi se oko 80,5% sufentanila veže za proteine u usporedbi s 88,5% u dojenčadi, 91,9% u djece i 92,5% u odraslih.

Nakon primjene intravenske bolus doze sufentanila od 10-15 mikrograma/kg u pedijatrijskih bolesnika koji se podvrgavaju operativnom zahvatu srca, farmakokinetika sufentanila se može opisati kao trieksponencijalna krivulja u odraslih. Klirens normaliziran na tjelesnu težinu se pokazao višim u dojenčadi i djece u usporedbi s adolescentima, u kojih su stope klirensa bile usporedive s onima u odraslih. U novorođenčadi klirens je značajno smanjen i pokazuje veliku varijabilnost (raspon 1,2 do 8,8 ml/min/kg i jednu vanjsku vrijednost od 21,4 ml/min/kg). Dokazano je da novorođenčad ima veću distribuciju volumena u stanju ravnoteže i produljeno poluvrijeme eliminacije. Farmakodinamičke razlike uslijed različitih farmakokinetičkih parametara mogu biti veće ako se u obzir uzme nevezana frakcija.

Tablica 2: Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara sufentanila u djece nakon primjene 10-15 mikrograma/kg sufentanila kao pojedinačnog intravenskog bolusa (N = 28).

Dobna skupina	N	V _{dss} (l/kg) Srednje (± SD)	T _{1/2β} (min) Srednje (± SD)	Klirens (ml/kg/min) Srednje (± SD)
Novorođenčad (0 do 30 d)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Dojenčad (1 do 23 mj)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Djeca (3 do 11 g)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescenti (13 do 18 g)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = klirens, normaliziran na tjelesnu težinu; N=broj bolesnika uključenih u analizu; SD = standardna devijacija; T_{1/2β} = poluvrijeme eliminacije; V_{dss} = volumen distribucije u stanju ravnoteže. Rasponi dobi su navedeni prema dobi ispitivane djece.

Epiduralna primjena

Nakon epiduralne primjene od 0,75 mikrograma/kg sufentanila u 15 djece u dobi od 4 do 12 godina, razine u plazmi uzete 30, 60, 120, i 240 min nakon injekcije bile su u rasponu od 0,08 ± 0,01 do 0,10 + 0,01 nanograma/ml.

U 6 djece u dobi između 5 i 12 godina koja su primala 0,6 mikrograma/kg sufentanila u obliku bolus injekcije nakon čega je slijedila kontinuirana epiduralna infuzija koja sadrži 0,08 mikrograma/kg/h sufentanila i bupivakaina 0,2 mg/kg/h kroz 48 h, maksimalne koncentracije su postignute približno 20 min nakon bolus injekcije i u rasponu od ispod granice kvantifikacije (< 0,02 nanograma/ml) do 0,074 nanograma/ml.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu dostupni.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid 'za podešavanje pH'
kloridna kiselina 'za podešavanje pH'
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti prije prvog otvaranja
30 mjeseci.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja
Nakon prvog otvaranja, lijek treba upotrijebiti odmah.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je dokazana za 24 sata na temperaturi ispod 25°C i na 2-8°C. S mikrobiološkog stajališta, razrijeđeni lijek se treba upotrijebiti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2-8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Ampule čuvati u vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja ovog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bistre staklene ampule s kapacitetom punjenja od 10 ml i 5 ml, tip I.
Ampule su dostupne s adhezivnom naljepnicom i u sekundarnom pakiranju s oblikovanim PVC ulošcima (svaki uložak sadrži 5 ampula), zatvorenim s PE folijom.
Odvojive membrane na PVC blisterima se koriste samo u slučaju ampula s kapacitetom punjenja od 5 ml.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Može se miješati s izotoničnom otopinom natrijevog klorida za infuziju, 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju i Ringer-laktatnom otopinom za infuziju.
Nosite rukavice dok otvarate bočicu. Slučajno izlaganje kože treba tretirati ispiranjem pogođenog područja vodom. Izbjegavajte upotrebu sapuna, alkohola i drugih sredstava za čišćenje koji mogu uzrokovati kemijska ili fizička oštećenja kože.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Cipar

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SOFENTIL 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-546847501
SOFENTIL 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-353313890

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. siječnja 2019./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06/2023