

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 5 mikrograma sufentanila u obliku sufentanilcitrata.

Ampula s 10 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mikrograma sufentanila u obliku sufentanilcitrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: natrij.

Svaki ml otopine za injekciju/infuziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija.

Za cjelokupan popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Otopina je bistra i bezbojna, pH 4,5 - 7,0, osmolalnost otopine je oko 290 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kao analgetik s djelovanjem na središnji živčani sustav namijenjen za anesteziju i oživljavanje, sufentanil se može upotrebljavati kod sljedećih indikacija:

##### Odrasli

- kao dopunski analgetik tijekom održavanja uravnotežene opće anestezije srednjeg ili dužeg trajanja u kombinaciji s hipnotikom i/ili hlapljivim anestetikom i mišićnim relaksansom;
- kao glavni anestetik za uvođenje i održavanje analgetičke anestezije, uz 100%-tni kisik, tijekom većih kirurških zahvata poput kardiovaskularne kirurgije;
- epiduralnom primjenom, u jednoj ili više doza ili kao infuzija, samostalno ili u kombinaciji s lokalnim anestetikom za kiruršku, opstetrijsku ili postoperativnu analgeziju;
- za produženu sedaciju mehanički ventiliranih bolesnika u jedinicama intenzivne njege i kod oživljavanja.

##### Djeca

- intravenskom primjenom, kao analgetik za uvođenje i/ili održavanje uravnotežene opće anestezije u djece iznad jednog mjeseca starosti;
- epiduralnom primjenom, za postoperativnu analgeziju nakon općeg kirurškog postupka, torakalnog ili ortopedskog postupka u djece starije od jedne godine.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek smiju primjenjivati isključivo liječnici specijalizirani za anesteziju–oživljavanje, odnosno hitnu medicinu, upoznati s primjenom anestetika ili medicinsko osoblje pod njihovim nadzorom, uz uvjet da je dostupna sva potrebna oprema za anesteziju i oživljavanje.

Obvezno je pridržavati se preporuka nadležnih stručnih udruženja, posebno ako se lijek primjenjuje u izvanbolničkom okruženju (hitni ili medicinski prijevoz).

Sufentanil se najčešće primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima: intravenski anestetici, hlapljivi anestetici, benzodiazepini.

Doziranje varira ovisno o primijenjenoj metodi anestezije, stanju bolesnika i načinima nadzora mehaničke ventilacije.

Prema različitim indikacijama, upute za primjenu i doziranje lijeka su sljedeće:

### **Intravenska primjena**

#### **Uravnotežena opća anestezija**

- Postupci kraćeg ili srednjeg trajanja (1 do 2 sata): 0,1 do 2 mikrograma po kg pri uvođenju, u kombinaciji s hipnotikom i/ili hlapljivim anestetikom i mišićnim relaksansom.
- Doze od 10 do 25 mikrograma sufentanila mogu se ponoviti tijekom održavanja anestezije, prema kliničkim znakovima popuštanja analgezije i prema toleranciji početne doze.
- Veći kirurški zahvati (u trajanju dužem od 2 sata): ukupnu dozu treba obračunati na temelju primjene 1 mikrograma/kg/h, uz prilagodbu ovisno o kirurškom zahvatu, stanju bolesnika i lijekovima koji se primjenjuju u kombinaciji; 75% ukupne doze može se primijeniti kao bolus tijekom faze uvođenja i održavanja, osiguravanjem anestezije ponovljenim injekcijama 10 do 50 mikrograma ovisno o kliničkim znakovima popuštanja analgezije ili kontinuiranom infuzijom. Sufentanil se može kombinirati s hipnotikom i/ili hlapljivim anestetikom i mišićnim relaksansom.

#### **Analgetička anestezija (kardiovaskularni kirurški zahvat):**

- Pri uvođenju, bolus doza od 8 do 20 mikrograma/kg u kombinaciji sa 100%-tnim kisikom i mišićnim relaksansom, u skladu sa kardiovaskularnim statusom bolesnika.
- Dodatni bolus od 5 do 10 mikrograma/kg treba primijeniti prije sternotomije.
- Održavanje anestezije osigurava se ili ponovljenim dozama od 25 do 50 mikrograma primijenjenima prema kliničkim znakovima popuštanja analgezije i prema toleranciji bolesnika na početnu bolus dozu ili kontinuiranom infuzijom.

U usporedbi s drugim morfijskim anestheticima koji se primjenjuju za takve protokole, dozu lijekova koji se primjenjuju u kombinaciji, poput hlapljivih anestetika i benzodiazepina, obično treba smanjiti.

Ukupna doza primijenjena u kardiovaskularnom kirurškom zahvatu je prosječno 12 do 30 mikrograma/kg, s očekivanim prosječnim vremenom do ekstubacije od 12 do 18 sati.

Međutim, doziranje treba uskladiti prema drugim primijenjenim anestheticima, individualnim varijacijama i vremenu do ekstubacije.

#### **Produljena sedacija mehanički ventiliranih bolesnika u jedinicama intenzivne njege ili kod oživljavanja:**

0,2 to 2 mikrograma/kg/sat, prema potrebnoj razini sedacije i primijenjenim dozama eventualnih lijekova u kombinaciji.

### **Epiduralna primjena**

#### **Opći kirurški zahvati (torakalni, urološki, ortopedski)**

Početna doza od 0,75 mikrograma/kg razrijeđena u 10 ml omogućuje analgeziju u trajanju od 4 do 8 sati. Dodatni bolusi od 25 do 50 mikrograma mogu se primijeniti prema kliničkim znakovima popuštanja analgezije.

### **Opstetricija**

Bolus doza od 15 do 20 mikrograma razrijeđena u 10 ml, u kombinaciji s lokalnim anestetikom, poput bupivakaina (0,125 % - 0,25 %). Ne preporučuje se prekoračiti ukupnu dozu sufentanila od 30 mikrograma.

### **Analgezija nakon carskog reza**

Bolus doza od 25 mikrograma razrijeđena u 10 ml, u kombinaciji s lokalnim anestetikom, poput bupivakaina (0,125 % - 0,25 %). Ne preporučuje se prekoračiti ukupnu dozu sufentanila od 30 mikrograma.

### **Postoperativna analgezija**

Bolus doza od 0,75 mikrograma/kg razrijeđena u 10 ml, kao jedna ili više doza, ovisno o kliničkim znakovima popuštanja analgezije (25 do 50 mikrograma) ili infuzijom u dozi od 0,2 do 0,3 mikrograma/kg/h.

### **Posebne populacije**

Kao i kod drugih opioida, preporučuje se smanjenje doze u starijih osoba, oslabljenih bolesnika ili bolesnika kategoriziranih u skupine ASA III/IV Američkog društva anesteziologa.

### **Djeca**

#### **Intravenska primjena**

Zbog velike varijabilnosti farmakokinetičkih parametara u novorođenčadi, ne mogu se dati nikakve preporuke za doziranje (vidjeti odjeljke 4.4. i 5.2).

#### **Djeca starija od 1 mjeseca**

Neovisno o dozi, preporučuje se premedikacija antikolinergikom poput atropina, osim ako je kontraindicirana.

#### **Uvođenje anestezije**

Za uvođenje anestezije, Sufentanil Altamedics se može primjenjivati kao spora bolus injekcija kroz najmanje 30 sekundi u dozama od 0,2 do 0,5 mikrograma/kg u kombinaciji s drugim anestetikom. Kod većeg kirurškog zahvata (npr. kardijalni kirurški zahvat), mogu se primjenjivati doze do 1 mikrogram/kg.

#### **Održavanje anestezije kod mehanički ventiliranih bolesnika**

U uvjetima uravnotežene opće anestezije, doziranje ovisi o dozi anestetika primijenjenih u kombinaciji, kao i o tipu i trajanju kirurškog postupka. Početnu dozu od 0,3 do 2 mikrograma/kg primijenjenu u vidu spore bolus injekcije tijekom najmanje 30 sekundi mogu slijediti dodatni bolusi od 0,1 do 1 mikrogram/kg, prema potrebi, ali ne iznad ukupne doze od 5 mikrograma/kg tijekom kardijalnog kirurškog zahvata.

#### **Epiduralna primjena**

Lijek Sufentanil Altamedics trebali bi primjenjivati epiduralnom injekcijom u djece isključivo anesteziolozi posebno educirani iz primjene epiduralne anestezije u djece i upoznati s depresivnim djelovanjem opioida na respiratorni sustav. Potrebna oprema za oživljavanje, uključujući intubacijsku opremu i morfijske antagoniste, mora biti brzo dostupna.

Nakon epiduralne primjene lijeka Sufentanil Altamedics u djece, potrebno je nadzirati znakove respiratorne depresije tijekom najmanje 2 sata.

Epiduralna primjena lijeka Sufentanil Altamedics u djece dokumentirana je samo u ograničenom broju slučajeva.

#### **Djeca u dobi do jedne godine**

Neškodljivost i djelotvornost lijeka Sufentanil Altamedics u djece mlađe od jedne godine još nisu utvrđene (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1).

Trenutačno dostupni podaci u djece starije od 3 mjeseca opisani su u dijelu 5.1, međutim, ne mogu se dati nikakve preporuke glede doziranja.

Nisu dostupni nikakvi podaci u novorođenčadi i dojenčadi u dobi do 3 mjeseca.

### **Djeca starija od jedne godine**

Jedna bolus doza od 0,25 do 0,75 mikrograma/kg primijenjena tijekom kirurškog zahvata pruža analgetički učinak u trajanju od 1 do 12 sati. Na trajanje analgetičkog učinka utječe tip kirurškog postupka i istovremena primjena lokalnog anestetika amidnog tipa epiduralnom primjenom.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, morfin ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.
- Istovremena terapija ili bolest koja bi mogla biti kontraindicirana za primjenu epiduralne anestezije, poput teškog krvarenja ili šoka, sepse, infekcije na mjestu injekcije, hemostatskih poremećaja (npr. trombocitopenija, koagulopatija), antikoagulacijske terapije.
- Kombinacija s agonist-antagonistima morfija ili djelomičnim antagonistima morfija (vidjeti dio 4.5).
- Intravenska primjena tijekom poroda ili prije rezanja pupčane vrpce u slučaju carskog reza je kontraindicirana zbog moguće respiratorne depresije novorođenčeta. Epiduralna primjena doza sufentanila do 30 µg tijekom poroda ne utječe na stanje majke ni novorođenčeta (vidjeti dio 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### **Posebna upozorenja**

Kod primjene sufentanila za produženu sedaciju, potrebno je:

- imati na raspolaganju opremu potrebnu za pomoć pri disanju i kardiopulmonarno oživljavanje (CPR);
- bolesnik mora biti pod kontroliranom mehaničkom ventilacijom;
- primjenu sufentanila treba zaustaviti prije ekstubacije bolesnika. Kao primjer, u provedenim ispitivanjima vrijeme do ekstubacije ili do ponovnog nastavka spontanog disanja nakon prestanka infuzije bilo je 3 do 8 sati za većinu bolesnika, s trajanjem primjene u rasponu od 12 do 18 sati i dozama od 1 do 2 mikrograma/kg/sat.

Ne preporučuje se primjena ovog lijeka s alkoholnim pićima, lijekovima koji sadrže alkohol te crizotinibom, idelalisibom ili natrijevim oksibatom (vidjeti dio 4.5).

Ovaj lijek sadrži 35 mg natrija u ampuli od 10 ml, što je ekvivalentno 1,75% maksimalne dnevne doze od 2 g, prema preporuci WHO za odrasle.

### **Mjere opreza kod primjene**

Kao i kod drugih morfiju sličnih lijekova snažnog djelovanja:

- respiratorna depresija proporcionalna je dozi i može se kontrolirati primjenom antagonista morfija (npr. naloksona). Budući da respiratorna depresija može trajati duže nego što traje djelovanje antagonista morfija, mogu biti potrebne dodatne doze tog antagonista. Duboku

analgeziju prati značajna respiratorna depresija, koja može trajati (ili se ponoviti) u postoperativnom razdoblju. Stoga bolesnici trebaju ostati pod respiratornim praćenjem. Uz to, potrebno je imati brzo na raspolaganju opremu za oživljavanje i antagoniste morfija.

- Hiperventilacija, koja je česta tijekom anestezije, može promijeniti reakciju bolesnika na CO<sub>2</sub>, čime postoperativno utječe na disanje.
- Bradikardija, a moguće i srčani zastoj, može nastupiti ako bolesnik dobije nedovoljnu količinu antikolinergika ili ako se sufentanil kombinira s nevagolitičkim mišićnim relaksansima. Bradikardija se može spriječiti ili liječiti primjenom antikolinergika (atropina).
- Moguća je rigidnost mišića, a posebno rigidnost stijenke prsnog koša, ali može se izbjeći sljedećim mjerama: spora primjena (obično je dovoljna za niske doze sufentanila), premedikacija benzodiazepinima i primjena neuromuskularnih blokatora, poput kurarea.
- Mogu se pojaviti ne-epileptički (mio)klonički pokreti.
- Uočeno je prolazno povećanje od 55 do 100 % intrakranijalnog tlaka tijekom intravenske primjene sufentanila u bolesnika s traumatskom ozljedom mozga.
- Opioidi mogu uzrokovati hipotenziju, posebno kod hipovolemičkih bolesnika. Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere za održavanje stabilnog arterijskog tlaka. U slučaju neliječene hipovolemije ili nekompenziranog zatajenja srca, uvodnu dozu treba prilagoditi i polako ubrizgavati radi sprječavanja kardiovaskularne depresije, često pojačane istovremenom primjenom drugih anestetika.
- Kod primjene u opstetriciji intravenskim putem, sufentanil treba davati nakon rezanja pupčane vrpce radi sprječavanja potencijalnog depresivnog djelovanja na dišni sustav novorođenčeta.
- Primjenu brze intravenske bolus injekcije sufentanila treba izbjegavati u bolesnika s ugroženom intracerebralnom cirkulacijom; u tih bolesnika prolazno smanjenje srednjeg arterijskog tlaka ponekad je praćeno kratkotrajnim smanjenjem cerebralnog perfuzijskog tlaka.
- U bolesnika na kroničnoj terapiji morfijem ili s ranijom ovisnosti o morfiju mogu biti potrebne više doze.
- Niže doze se preporučuju u starijih osoba i oslabljenih bolesnika ili bolesnika klasificiranih u skupine ASA III/IV Američkog društva anesteziologa.
- Smanjenje doze se preporučuje u bolesnika u kojih je prisutno sljedeće: nekontrolirani hipotiroidizam, plućna bolest, smanjeni kapacitet disanja, oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije te kod alkoholičara. U tih bolesnika potreban je produženi postoperativni nadzor.
- Epiduralnu primjenu sufentanila za postoperativnu analgeziju treba davati u sobi za oporavak ili u jedinici intenzivne njege, a respiratorne nuspojave (respiratorna depresija, oštećenje respiratorne funkcije, fetalni distres) treba pažljivo nadzirati najmanje 1 sat nakon primjene. Rizik od respiratorne depresije povećan je kod epiduralne injekcije ponovljenih doza sufentanila u relativno malom vremenskom intervalu.

#### 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 opioda povećava rizik od CSA-e ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioda.

#### Hiperalgezija izazvana opiodima

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

#### Tolerancija i poremećaj uporabe opioda (zlouporaba i ovisnost)

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

Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ ml otopina za injekciju/infuziju 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 opioda 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 Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju, 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 Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju u trajanju duljem od 3 dana.

#### Učinci na probavni sustav

Sufentanil kao agonist  $\mu$ -opiodnih receptora može usporiti gastrointestinalni motilitet. Stoga lijek Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju treba oprezno primjenjivati u bolesnika s rizikom od pojave ileusa.

Sufentanil kao agonist  $\mu$ -opiodnih receptora može izazvati spazam Oddijevog sfinktera. Stoga lijek Sufentanil Altamedics 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju treba oprezno primjenjivati u bolesnika s bolešću žučnog trakta, uključujući akutni pankreatitis.

#### Djeca

Zbog velike varijabilnosti farmakokinetičkih parametara u novorođenčadi, postoji rizik od predoziranja ili nedovoljnog doziranja sufentanila kod intravenske primjene tijekom neonatalnog razdoblja (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Neškodljivost i djelotvornost sufentanila danog epiduralnom primjenom u djece u dobi do jedne godine još nisu utvrđene (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Kombinacije koje su kontraindicirane (vidjeti dio 4.3)

+ agonist-antagonisti morfija: nalbufin, buprenorfin

Smanjeni analgetički učinak kompetitivnom blokadom receptora, s rizikom od nastupa apstinencijskog sindroma.



+ djelomični antagonisti morfija: naltrekson, nalmefen  
Rizik od smanjenog analgetičkog djelovanja.

Kombinacije koje se ne preporučuju (vidjeti dio 4.4)

+ alkohol (napitak i pomoćna tvar)  
Alkohol potiče sedativno djelovanje morfijskih analgetika. Zbog smanjene pozornosti, vožnja i upravljanje strojevima mogu predstavljati opasnost.  
Istovremeno uzimanje alkohola i primjena sufentanila u pacijenata koji spontano dišu može povećati rizik od respiratorne depresije, duboke sedacije, kome ili smrti. Treba izbjegavati konzumaciju alkoholnih pića i uzimanje lijekova koji sadrže alkohol.

+ Natrijev oksibat  
Pojačana središnja depresija. Zbog smanjene pozornosti, vožnja i upravljanje strojevima mogu predstavljati opasnost.

+ Crizotinib  
Rizik od povećane toksičnosti ovih spojeva zbog smanjenja njihova metabolizma i/ili povećanja njihove biodostupnosti uslijed djelovanja crizotiniba.

+ Idelalisib  
Povećane koncentracije sufentanila u plazmi zbog smanjenog metabolizma sufentanila u jetri djelovanjem idelalisiba.

Kombinacije kod kojih su potrebne mjere opreza

+ Snažni inhibitori CYP3A4 (klaritromicin, eritromicin, telitromicin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir, nelfinavir)  
Povećano depresivno djelovanje opioidnog analgetika na respiratorni sustav smanjenjem njegova jetrenog metabolizma. Potreban je klinički nadzor i usklađivanje doze opioidnog analgetika u slučaju liječenja snažnim inhibitorom CYP3A4.

Kombinacije koje treba razmotriti

+ Sedativi  
Potrebno je uzeti u obzir činjenicu da brojni lijekovi ili tvari mogu uzrokovati kumulativno depresivno djelovanje na središnji živčani sustav i pridonijeti smanjenju pozornosti. To se odnosi na derivate morfija (analgetici, lijekovi protiv kašlja i zamjenske terapije), neuroleptike, barbiturate, benzodiazepine, anksiolitike različite od benzodiazepina (na primjer, meprobamat), hipnotike, sedativne antidepresive (amitriptilin, doksepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), H1 antihistaminske sedative, antihipertenzive centralnog djelovanja, baklofen i talidomid.

Lijekovi poput barbiturata, benzodiazepina, neuroleptika, općih anestetika i drugih sedativnih lijekova mogu povećati opioidno induciranu respiratornu depresiju. U bolesnika koji su primali sedativne lijekove, može biti potrebno smanjiti dozu sufentanila u usporedbi s uobičajenom dozom.

Istodobna uporaba sedativnih lijekova sa sufentanilom u pacijenata koji spontano dišu može povećati rizik od respiratorne depresije, duboke sedacije, kome ili smrti.

Ako se nakon primjene sufentanila upotrebljavaju sedativni lijekovi, dozu tih lijekova treba smanjiti. To je osobito važno nakon operacije jer duboku anesteziju prati snažna respiratorna depresija koja može trajati ili se ponoviti u postoperativnom razdoblju. Upotreba sedativnog lijeka, kao što je benzodiazepin tijekom ovog perioda, može značajno povećati rizik od respiratorne depresije.

Interakcije s alkoholom navedene su u dijelu "Kombinacije koje se ne preporučuju".

+ Drugi analgetici morfinski agonisti (alfentanil, kodein, dihidrokodein, fentanil, hidromorfon, morfin, oksikodon, petidin, remifentanil, tramadol)  
Povećani rizik od respiratorne depresije, što može biti smrtonosno u slučaju predoziranja.

+ Lijekovi protiv kašlja (antitusici) slični morfiju (dekstrometorfan, noskapin, folkodin)  
Povećani rizik od potencijalno fatalne respiratorne depresije u slučaju predoziranja.

+ Lijekovi protiv kašlja na bazi „pravog“ morfija (kodein, etilmorfij)  
Povećani rizik od potencijalno fatalne respiratorne depresije u slučaju predoziranja.

+ Barbiturati  
Povećani rizik od potencijalno fatalne respiratorne depresije u slučaju predoziranja.

+ Benzodiazepini i s njima povezane tvari  
Povećani rizik od potencijalno fatalne respiratorne depresije u slučaju predoziranja.

#### Serotoninergični lijekovi

Istodobna primjena sufentanila sa serotoninergičnim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRIs) ili inhibitori monoamino- oksidaze (MAOI), može povećati rizik od serotoniniskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život.

#### Inhibitori monoamin oksidaze (MAO)

U bolesnika liječenih MAOI, preporuča se prestanak liječenja dva tjedna prije anestezije ili operacije.

#### Gabapentinoidi

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

### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeno djelovanje (vidjeti dio 5.3).

Trenutačno nisu dostupni dovoljno relevantni klinički podaci za procjenu potencijalnog malformacijskog ili fetotoksičnog djelovanja sufentanila ako se primjenjuje tijekom trudnoće.

Nastavno tome, primjenu sufentanila treba razmatrati tijekom trudnoće samo ako je to zaista nužno.

Kontrolirana klinička ispitivanja provedena tijekom poroda pokazala su da sufentanil (u najvećoj ukupnoj dozi od 30 µg) u kombinaciji s bupivakainom, primijenjen epiduralnom injekcijom, nema štetno djelovanje niti na majku niti na novorođenče (vidjeti dio 4.2). Intravenska primjena je kontraindicirana tijekom poroda (vidjeti dio 4.3).

Sufentanil prolazi kroz placentalnu barijeru. Nakon epiduralne injekcije ukupne doze ne veće od 30 µg, otkrivene su srednje koncentracije u plazmi od 0,016 ng/ml u pupčanoj veni.

Zbog rizika od respiratorne depresije kod novorođenčeta, antagonist morfiju treba uvijek biti na raspolaganju.

#### Dojenje

Sufentanil se izlučuje u majčino mlijeko.

Zbog toga se preporučuje pričekati 4 sata nakon primjene sufentanila do dojenja kod doza koje ne premašuju 30 µg. Kod viših doza, dojenje se ne preporučuje.

### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ako se sufentanil primjenjuje u okviru ambulantne zdravstvene zaštite, bolesnik ne smije upravljati vozilom u razdoblju od 24 sata od njegove primjene.



## 4.8 Nuspojave

Sigurnost sufentanila ocijenjena je u 650 bolesnika liječenih sufentanilom u 6 kliničkih ispitivanja. Među tim bolesnicima, 78 je sudjelovalo u dva klinička ispitivanja, tijekom kojih je sufentanil primijenjen intravenski za uvođenje i održavanje anestezije u bolesnika podvrgnutih većem kirurškom zahvatu (srčana premosnica ili otvoreni zahvat na srcu). Ostalih 572 bolesnika sudjelovalo je u četiri ispitivanja, tijekom kojih je sufentanil primijenjen epiduralno kao postoperativni analgetik ili kao dopunski analgetik uz bupivakain epiduralnom primjenom tijekom trudova i poroda. Ti bolesnici dobili su barem jednu dozu sufentanila i uključeni su u analizu podataka o podnošljivosti lijeka. Na temelju udruženih podataka o podnošljivosti lijeka iz tih kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave (učestalost  $\geq 5\%$ ) bile su: sedacija (19,5 %), pruritus (15,2 %), mučnina (9,8 %) i povraćanje (5,7 %).

Te nuspojave navedene su u tablici u nastavku, u kojoj se opisuju nuspojave prijavljene kod primjene sufentanila, bilo tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost se definira ovako: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja).

Klasa organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često ( $\geq 1/10$ )	Često ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Nepoznato
<b>Infekcije i infestacije</b>			Rinitis	
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Preosjetljivost	Anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			Apatija, nervoza	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Sedacija	Tremor novorođenčeta, vrtoglavica, glavobolja	Ataksija, neonatalna diskinezija, distonija, hiperrefleksija, hipertoničnost, neonatalna hipokinezija, somnolentnost	Koma, konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije
<b>Poremećaji oka</b>			Poremećaji vida	Mioza
<b>Srčani poremećaji</b>		Tahikardija	Atrioventrikularni blok, cijanoza, bradikardija, aritmija, abnormalni rezultati EKG-a	Srčani zastoj
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Hipertenzija, hipotenzija, bljedilo		Šok
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>		Neonatalna cijanoza	Bronhospazam, hipoventilacija, disfonija, kašalj, štucanje, respiratorni poremećaji	Respiratorni arrest, apneja, respiratorna depresija, plućni edem, laringospazam
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		Povraćanje, mučnina		

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Pruritus (svrbež)	Diskoloracija kože	Alergijski dermatitis, hiperhidroza, osip, neonatalni osip, suhoća kože	Eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Mišićne kontrakcije	Lumbago, neonatalna hipotonija, rigidnost mišića	Mišićni grčevi
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		Urinarna retencija, urinarna inkontinencija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Pireksija (groznica)	Hipotermija, snižena tjelesna temperatura, povišena tjelesna temperatura, zimica, reakcija na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, bol	

## **Djeca**

Očekuje se ista učestalost, tip i težina nuspojava u djece kao i u odraslih.

### **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 prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.\***

## **4.9 Predoziranje**

### ***Simptomi***

Predoziranje sufentanilom dovodi do njegovog pojačanog farmakološkog djelovanja. Glavni klinički znak je respiratorna depresija, koja može varirati od bradipneje do apneje, ovisno o individualnoj osjetljivosti.

### ***Liječenje***

U slučaju hipoventilacije ili apneje, treba osigurati oksigenaciju te potpomognutu ili kontroliranu ventilaciju.

Za kontrolu respiratorne depresije potrebno je primijeniti antagonist morfija (npr. nalokson). Nadalje, ako je potrebno, treba započeti simptomatsko liječenje. Budući da respiratorna depresija može trajati duže od djelovanja antagonista morfija, mogu biti potrebne ponovljene doze tog antagonista.

Ako se deprimirano disanje povezuje s rigidnošću mišića, može biti potrebna intravenska primjena depolarizirajućeg neuromuskularnog blokatora (kurare) za olakšavanje potpomognute ili kontrolirane ventilacije.

Bolesnik treba biti pod strogim liječničkim nadzorom, potrebno je kontrolirati tjelesnu temperaturu i odgovarajući unos tekućine. Ako je hipotenzija teška ili dugotrajna, treba uzeti u obzir rizik od hipovolemije i treba je kontrolirati parenteralnom primjenom tekućina za nadoknadu volumena.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Anestetici, Opći anestetici

ATK oznaka: N01AH03

Sufentanil je sintetički opioid s farmakološkim svojstvima agonista  $\mu$ -opioidnih receptora.

Sufentanil je vrlo snažan analgetik sličan morfiju (7 do 10 puta snažniji od fentanila kod ljudi).

Njegova margina sigurnosti kod štakora viša je nego margina sigurnosti fentanila i morfija.

Intravenskom primjenom djelovanje nastupa brzo, a ograničena akumulacija i brza eliminacija iz mjesta pohrane u tkivu omogućuju brz oporavak od anestezije.

Poput drugih morfiju sličnih lijekova, sufentanil, ovisno o dozi i brzini primjene, može uzrokovati rigidnost mišića, euforiju, miozu i bradikardiju.

Histaminske probe nisu pokazale nikakav potencijal oslobađanja histamina kod sufentanila.

Svi učinci sufentanila mogu se odmah i potpuno poništiti primjenom specifičnih antagonista morfija (nalokson).

Intenzitet analgezije ovisi o dozi i treba ga prilagoditi kirurškom zahvatu.

U dozama do 8 mikrograma/kg, sufentanil omogućuje duboku analgeziju; u dozama višima od 8 mikrograma/kg, sufentanil omogućuje duboku analgetičku anesteziju.

Epiduralna primjena 50 mikrograma sufentanila uzrokuje segmentalnu hipoalgeziju u roku od 15 minuta nakon primjene u trajanju od otprilike 3 sata; to trajanje djelovanja može se produžiti istovremenom primjenom adrenalina.

### Djeca

Nakon epiduralne primjene 0,75  $\mu$ g/kg doze sufentanila u 15 djece u dobi od 4 do 12 godina, srednje vrijeme do nastupa analgezije bilo je 3,0 minute ( $\pm$  0,3 minute), a srednje trajanje analgezije bilo je 198 minuta ( $\pm$  19 minuta).

U ograničenom broju slučajeva sufentanil je primijenjen epiduralno za postoperativnu kontrolu boli udjece dobi od 3 mjeseca do jedne godine kao jedna bolus doza od 0,25 do 0,75  $\mu$ g/kg.

U djece starije od 3 mjeseca, epiduralna bolus doza od 0,1  $\mu$ g/kg sufentanila, koju slijedi epiduralna infuzija 0,03 do 0,3  $\mu$ g/kg/h sufentanila u kombinaciji s amidnim lokalnim anestetikom omogućila je učinkovitu postoperativnu analgeziju u trajanju do 72 sata nakon subumbilikalnog kirurškog zahvata.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon epiduralne primjene sufentanila, vršne koncentracije u plazmi ostvarene su u roku od 10 minuta nakon injekcije, a bile su 4 do 6 puta niže od onih ostvarenih nakon intravenske primjene. Brza početna apsorpcija mogla se smanjiti za 25 – 50 % primjenom adrenalina (50 do 75  $\mu$ g).

Farmakokinetika sufentanila je linearna unutar ispitivanog raspona doza.

### Distribucija

U ispitivanjima provedenima s intravenski primijenjenim sufentanilom u dozama u rasponu od 250 do 1500  $\mu$ g, u kojima je bilo dopušteno uzimanje uzoraka krvi i testiranja kroz duže vremensko razdoblje, utvrđeni su sljedeći rezultati: sufentanil ima trofaznu kinetiku, pri čemu poluvijek svake od tih faza varira od 2,3 do 4,5 minuta i od 35 do 73 minute za faze distribucije te od 656 do 938 minuta (u

prosijeku 784 minute) za terminalnu fazu. Volumen distribucije središnjeg odjeljka ( $V_c$ ) bio je 14,2 l, a volumen u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{dss}$ ) bio je 344 l.

Sufentanil se veže za proteine plazme u udjelu od 92,5 %. Stupanj vezivanja proteina plazme u djece niži je od onog uočenog u odraslih i povećava se s dobi. U novorođenčadi se sufentanil veže za proteine plazme u udjelu od 80,5%, u usporedbi s 88,5% u dojenčadi i 91,9 % u djece.

### **Biotransformacija**

Sufentanil se uglavnom eliminira metabolizmom. Biotransformacija se odvija prvenstveno u jetri i tankom crijevu. U jetri se sufentanil uglavnom metabolizira citokromom P450 3A4.

### **Eliminacija**

U roku od 24 sata nakon primjene, 80 % primijenjene doze je eliminirano, a samo 2 % je eliminirano u nepromijenjenom obliku.

Poluvijek terminalne eliminacije sufentanila je 784 minute (raspon: 656 – 938 minuta). Klirens plazme je 917 ml/min.

### **Posebne populacije**

#### **Oštećenje jetrene funkcije**

U bolesnika s cirozom volumen distribucije blago je povećan, a ukupni klirens je blago smanjen u odnosu na kontrolnu skupinu. To se manifestira značajnim povećanjem poluvijeka za otprilike 30 %, za što je potreban duži postoperativni nadzor (vidjeti odjeljak 4.4).

#### **Oštećenje bubrežne funkcije**

U bolesnika na dijalizi koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega volumen distribucije u stacionarnom stanju, ukupni klirens i terminalni eliminacijski poluvijek sličan je kao u zdravih ispitanika. U ovoj populaciji, frakcija bez sufentanila ne razlikuje se od one u zdravih ispitanika. Djeca

Farmakokinetički podaci u djece su ograničeni.

### **Intravenska primjena**

Stupanj vezivanja proteina plazme u djece niži je od onog uočenog u odraslih i povećava se s dobi. U novorođenčadi se sufentanil veže za proteine plazme u udjelu od 80,5%, u usporedbi s 88,5 % u dojenčadi, 91,9% u djece i 92,5% u odraslih.

Nakon intravenske primjene bolus doze sufentanila od 10 do 15  $\mu\text{g/kg}$  u djece podvrgnute kardijalnom kirurškom zahvatu, farmakokinetika sufentanila može se opisati troeksponencijalnom krivuljom, kao i u odraslih (tablica A). Klirens u odnosu na tjelesnu težinu značajniji je u dojenčadi i djece nego u adolescenata, čije su stope klirensa usporedive s onima u odraslih. U novorođenčadi klirens je značajno smanjen i pokazuje veliku varijabilnost (raspon od 1,2 do 8,8 ml/min/kg i jedna izdvojena vrijednost od 21,4 ml/min/kg). Novorođenčad pokazuje značajniji volumen distribucije u stacionarnom stanju i produženi eliminacijski poluvijek. Razlike u farmakodinamičkim parametrima uslijed razlika u farmakokinetičkim parametrima mogu biti značajnije, ako se uzme u obzir nevezana frakcija.

**Tablica A: Srednji farmakokinetički parametri sufentanila u djece nakon intravenske primjene jedne bolus doze od 10 – 15 µg/kg sufentanila (N=28).**

Dobne skupine	N	Vdss (l/kg) Srednja vrijednost (± σ)	T1/2β (min) Srednja vrijednost (± σ)	CI (ml/kg/min) Srednja vrijednost (± σ)
Novorođenčad (1 do 30 dana života)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Dojenčad (u dobi od 1 do 23 mjeseca)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Dojenčad (u dobi od 2 do 11 godina)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescenti (u dobi od 13 do 18 godina)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

**CI** = klirens, u odnosu prema tjelesnoj težini;

**N** = broj bolesnika uključenih u analizu;

**σ** = standardno odstupanje;

**T1/2β** = eliminacijski poluvijek;

**Vdss** = volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže.

Dobne skupine su dobne skupine djece uključene u ispitivanje.

### **Epiduralna primjena**

Nakon epiduralne primjene 0,75 µg/kg doze sufentanila u 15 djece, u dobi od 4 do 12 godina, koncentracije sufentanila u plazmi 30, 60, 120 i 240 minuta nakon injekcije bile su u rasponu od 0,08 ± 0,01 do 0,10 ± 0,01 ng/ml.

U 6 djece u dobi od 5 do 12 godina, nakon dobivene bolus doze 0,6 µg/kg sufentanila, koju je slijedila kontinuirana epiduralna infuzija 0,08 µg/kg/h doza sufentanila i 0,2 mg/kg/h doza bupivakaina tijekom 48 sati, vršne koncentracije u plazmi postignute su otprilike 20 minuta nakon bolus injekcije i bile su u rasponu između vrijednosti ispod granice kvantifikacije (< 0,02 ng/ml) i 0,074 ng/ml.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pretklinički učinci uočeni su samo pri izloženostima daleko višima od maksimalne izloženosti uočene u čovjeka i imali su mali klinički značaj.

Sufentanil je ispitan u nizu pretkliničkih ispitivanja toksičnosti, uključujući sljedeće: ispitivanja toksičnosti jedne doze nakon intravenske bolus primjene (u štakora, miševa, zamoraca i pasa), intravenske infuzije (u štakora), intraarterijske primjene (u kunića) i epiduralne primjene (u štakora); ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 1 mjeseca u pasa (intravenska, epiduralna i intratekalna primjena), 1 mjeseca u zamoraca (epiduralna primjena) i do 6 mjeseci u štakora (supkutana, intravenska i epiduralna primjena); ispitivanja reproduktivne toksičnosti intravenskom primjenom za ocjenu plodnosti i opće reproduktivnosti u štakora, teratogenosti i embriotoksičnosti u štakora i kunića te perinatalne i postnatalne reprodukcije u štakora nakon supkutane primjene za procjenu teratogenog i embriotoksičnog potencijala.

Mutagenost je ocijenjena nizom ispitivanja: *in vitro* ispitivanje zamjene jedne baze i/ili mutacije gena u *Salmonella typhimurium*; *in vivo* mikronukleus IV proba u miševa za procjenu strukturnih kromosomskih aberacija; *in vitro* proba obnove DNK na hepatocitima štakora; kao i *in vitro* HGPRT proba (hipokantin-guanin fosforibosil transferaza) na stanici stanične linije V79 kineskog hrčka za ocjenu mutagene indukcije.

Zbog kratkog trajanja terapijske izloženosti liječenju, nisu provedena nikakva ispitivanja karcinogenosti.

Nakon jedne srednje doze dane u vidu intravenske bolus injekcije, LD<sub>50</sub> je bio oko 17,5 mg/kg (17 500 µg/kg) u miševa, ~11 mg/kg (11 000 µg/kg) u štakora, ~12,4 mg/kg (12 400 µg/kg) uzamoraca i ~15 mg/kg (15 000 µg/kg) u pasa.

Nakon 4-satne infuzije u štakora, LD<sub>50</sub> je bio  $\geq$  145 mg/kg (14 500 µg/kg). U svakom od tih ispitivanja, kao što se i očekivalo kod morfijskog analgetika, smrt je uzrokovana respiratornom depresijom. Nisu uočene nikakve specifične patološke promjene vezane uz lijek.

Ovi podaci pokazuju široku marginu sigurnosti u usporedbi s maksimalnom preporučenom kliničkom dozom od 30 µg/kg.

Jednako tako, LD<sub>50</sub> sufentanila nakon epiduralne primjene u štakora bio je > 320 µg po štakoru, a u usporedbi s ED<sub>50</sub> od 0,59 µg po štakoru, postojala je značajna margina sigurnosti (> 542 puta).

Epiduralna primjena pokazala se bioekivalentnom drugim sistemskim injekcijskim putovima, odnosno intravenskoj i supkutanoj primjeni. Ispitivanja subkronične toksičnosti u štakora (do 5000 µg IV/kg/dan) i u pasa (do 1250 µg IV/kg/dan) pokazala su da je glavna učinka uočenih kod sufentanila uslijedila nakon svakodnevnih ponovljenih doza i uslijed slabog fizičkog stanja, koje je u mnogim slučajevima bilo prisutno kod predoziranja morfijskim analgeticima.

Ne čini se da je došlo do oštećenja ijednog organa ili tkiva. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića u dozama do najviše 80 do 100 µg/kg/dan pokazala su da sufentanil nema ni teratogeni potencijal niti generira sterilnost te da nije toksičan za embrio ili fetus. Embrioletalni učinci smatraju se sekundarnima u usporedbi s toksičnošću za majku. Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala nikakvu mutagenu aktivnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekciju

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon otvaranja ampule, lijek se mora upotrijebiti odmah.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazane su tijekom 24 h pri temperaturi od 25°C. S mikrobiološkog gledišta, osim ako način otvaranja isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.



#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati ampule u vanjskoj ambalaži na temperaturi do 25°C, zaštićeno od svjetla.

Za uvjete pohrane lijeka nakon prvog otvaranja, vidjeti dio 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

10 ml u ampuli od bezbojnog stakla; kutija s 10 ampula.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ako je potrebno, Sufentanil Altamedics se može miješati sa fiziološkom otopinom ili 5%-tnom otopinom glukoze. Za dodatne podatke vidjeti dio 4.2.

Sav neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal moraju se odložiti u skladu s važećim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Altamedics d.o.o.

Vrbani 4

10 110 Zagreb

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

HR-H-677795227

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

29. studenoga 2019./-

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

**03.02.2023.**