

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LJJEKA

1. NAZIV LJJEKA

Sufentanil hameln 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju
Sufentanil hameln 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sufentanil hameln 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju:

1 ml otopine sadrži 5 mikrograma sufentanila (što je ekvivalentno 7,5 mikrograma sufentanilcitrata).

Svaka ampula s 2 ml otopine sadrži 10 mikrograma sufentanila (što je ekvivalentno 15 mikrograma sufentanilcitrata).

Svaka ampula sa 10 ml otopine sadrži 50 mikrograma sufentanila (što je ekvivalentno 75 mikrograma sufentanilcitrata).

Sufentanil hameln 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju:

1 ml otopine sadrži 50 mikrograma sufentanila (što je ekvivalentno 75 mikrograma sufentanilcitrata).

Svaka ampula s 1 ml otopine sadrži 50 mikrograma sufentanila (što je ekvivalentno 75 mikrograma sufentanilcitrata).

Svaka ampula s 5 ml otopine sadrži 250 mikrograma sufentanila (što je ekvivalentno 375 mikrograma sufentanilcitrata).

Svaka ampula s 20 ml otopine sadrži 1000 mikrograma sufentanila (što je ekvivalentno 1500 mikrograma sufentanilcitrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Sufentanil hameln otopina za injekciju/infuziju sadrži 0,15 mmol (ili 3,54 mg) natrija po mililitru otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Otopina je bistra i bezbojna.

(pH 3,5 – 5,0)

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primjena u odraslih

Intravenska primjena sufentanila indicirana je za uporabu u anesteziji, tijekom svih kirurških postupaka na bolesnicima s endotrahealnom intubacijom koji primaju mehaničku ventilaciju:

H A L M E D
27 - 02 - 2023
ODOBRENO

- kao analgetska komponenta tijekom indukcije (uvođenja u anesteziju) i održavanja uravnotežene anestezije.
- kao anestetik za uvođenje u anesteziju i održavanje anestezije.

Epiduralna primjena sufentanila indicirana je kao dopunski analgetik epiduralnom davanju bupivakaina:

- za poslijeoperativno liječenje bolova nakon općeg, torakalnog i ortopedskog kirurškog zahvata i carskog reza.
- Za liječenje bolova tijekom trudova i vaginalnog poroda.

Primjena u djece

Intravenski sufentanil indiciran je kao analgetik za primjenu tijekom uvođenja u anesteziju i/ili održavanja uravnotežene opće anestezije u djece starije od mjesec dana.

Epiduralna primjena sufentanila indicirana je u djece u dobi od godinu dana i starije djece, za poslijeoperativno liječenje bolova nakon općeg kirurškog zahvata, torakalnih i ortopedskih postupaka.

4.2 Doziranje i način primjene

Sufentanil trebaju davati samo anesteziolozi ili liječnici upoznati s njegovom primjenom i učincima ili se može davati pod njihovim nadzorom. Epiduralnu primjenu lijeka mora obavljati liječnik s primjerenim iskustvom u tehnici epiduralne primjene lijeka. Prije davanja lijeka treba provjeriti ispravan položaj igle ili katetera.

Doziranje treba individualizirati i to u svakom pojedinom slučaju sukladno starosnoj dobi i tjelesnoj težini bolesnika te kliničkoj situaciji (klinička dijagnoza, popratni lijekovi, postupak anestezije, trajanje i vrsta kirurškog zahvata). U određivanju dodatnih doza lijeka nužno je razmotriti učinak početne doze lijeka.

Kako bi se izbjegao rizik od bradikardije, preporučljivo je ubrizgati malu dozu antikolinergičkog sredstva neposredno prije uvođenja u anesteziju. Mučnina i povraćanje mogu se spriječiti primjenom antiemetika. Ovisno o različitim indikacijama, primjena i doziranje su sljedeći:

Intravenozno davanje lijeka:

- Doziranje u odraslih i u adolescenata:
- Kao analgetska komponenta u uvođenju u uravnoteženu i održavanu anesteziju primjenom većeg broja anestetika:

Početna doza – kao polagani IV bolus ili infuzija tijekom 2 - 10 minuta:

0,5 - 2 mikrograma sufentanila/kg tjelesne težine.

Trajanje učinaka ovisi o dozi. Trajanje učinaka doze od 0,5 mikrograma sufentanila/kg tjelesne težine iznosi otprilike 50 minuta.

Doza održavanja – daje se IV čim nastupe znakovi slabljenja anestezije:

10 - 50 mikrograma sufentanila (otprilike 0,15 – 0,7 mikrograma/kg tjelesne težine).

Faza odvikavanja od lijeka - tijekom ove faze dozu je potrebno smanjivati vrlo sporo.

- Kao anestetik za uvođenje u anesteziju/održavanje anestezije:

Početna doza – kao polagana IV injekcija ili kratka infuzija tijekom 2 - 10 minuta: 7 - 20 mikrograma sufentanila/kg tjelesne težine.

Doza održavanja – lijek se daje IV čim se pojave znakovi slabljenja anestezije: 25 - 50 mikrograma sufentanila (otprilike 0,36 – 0,7 mikrograma/kg tjelesne težine). Doze održavanja u rasponu od 25 - 50 mikrograma sufentanila obično su dostatne za održavanje stabilnog kardiovaskularnog stanja tijekom anestezije.

Napomena:

Doze održavanja anestezije treba prilagoditi zahtjevima pojedinog bolesnika i predviđenog preostalog vremena operacije.

- Doziranje u djece starije od mjesec dana:
Zbog velike varijabilnosti farmakokinetičkih parametara u novorođenčadi, ne mogu se dati nikakve pouzdane preporuke o doziranju. Vidi također dio 4.4 i 5.2.

Premedikacija s antikolinergikom, poput atropina, preporučuje se za sve doze, osim ako je kontraindicirana.

- Uvođenje u anesteziju:
Sufentanil se može primjenjivati kao polagana bolus injekcija od 0,2 - 0,5 mikrograma/kg tijekom 30 sekundi ili dulje u kombinaciji s anestetikom za uvođenje u anesteziju. Za veće kirurške zahvate (npr. kardijalna kirurgija) mogu se davati doze do 1 mikrograma/kg.
- Održavanje anestezije u ventiliranih bolesnika:
Sufentanil se može davati kao dio uravnotežene anestezije. Doziranje ovisi o dozi istodobno primjenjenih anestetika, vrsti i trajanju kirurškog zahvata. Početnu dozu od 0,3 - 2 mikrograma/kg davanu polaganom bolus injekcijom tijekom barem 30 sekundi mogu pratiti dodatni bolusi od 0,1-1 mikrograma/kg, ovisno o potrebi, sve do ukupne maksimalne doze od 5 mikrograma/kg u kardijalnoj kirurgiji.

Napomena:

Doze održavanja anestezije treba prilagoditi zahtjevima pojedinog bolesnika i predviđenog preostalog vremena operacije. S obzirom na veću stopu klirensa u djece, možda će u ovoj skupini bolesnika biti potrebno davati veće doze lijeka ili učestalije davanje lijeka. Sufentanil kao jedini anestetik davan u obliku bolusa nije osigurao pouzdanu dubinu anestezije i bilo je nužno davanje pomoćnih anestetika.

Epiduralna primjena:

- Doziranje u odraslih:

Epiduralna primjena lijeka kao dopunski analgetik epiduralnom bupivakainu:

- Za poslijeoperativno liječenje boli nakon općeg, torakalnog i ortopedskog kirurškog zahvata i carskog reza:
Intraoperativno, udarnu dozu lijeka može se primijeniti epiduralno: 10 - 15 ml bupivakaina 0,25% plus 1 mikrogram sufentanila/ml.
U poslijeoperativnoj fazi, treba davati kontinuiranu epiduralnu infuziju bupivakaina od 0,175% plus 1 mikrogram sufentanila/ml kao osnovnu infuziju za analgeziju brzinom najprije 5 ml na sat, te s individualno prilagođenim brzinama od 4 - 14 ml na sat za održavanje anestezije. Dodatne bolus injekcije od 2 ml treba dati na zahtjev pacijenta. Preporučujemo vrijeme blokade od 20 minuta.
- Za liječenje boli tijekom trudova i vaginalnog poroda:
Dodavanje 10 mikrograma sufentanila zajedno s epiduralnim bupivakainom (0,125% - 0,25%) dovodi do dugotrajnije i bolje analgezije. Volumen injekcije od 10 ml pokazao se optimalnim. Za bolje miješanje oba lijeka, najprije treba uzeti sufentanil, a zatim bupivakain u željenom omjeru.

Ako je potrebno, optimalni ukupni volumen od 10 ml može se postići razrjeđivanjem s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %). Također se po potrebi mogu primijeniti još dvije injekcije ove kombinacije. Ne smije se međutim, prekoračiti ukupna doza od 30 mikrograma sufentanila.

- Doziranje u djece:

Samo anesteziolozi posebno educirani u davanju dječje epiduralne anestezije i zbrinjavanju respiratornim depresivnim učincima opioida smiju djeci epiduralno primjenjivati sufentanil. Pri tom treba biti dostupna i odgovarajuća oprema za oživljavanje, uključujući uređaje za osiguranje dišnih putova i opioidni antagonist. Pedijatrijske bolesnike potrebno je pratiti najmanje 2 sata nakon epiduralne primjene sufentanila zbog znakova respiratorne depresije.

Primjena epiduralnog sufentanila u pedijatrijskih bolesnika dokumentirana je u samo ograničenom broju slučajeva.

- Djeca starija od godinu dana:

Jedna bolusna doza od 0,25-0,75 mikrograma/kg sufentanila koja se daje intraoperativno ublažava bolove u razdoblju raspona od 1 do 12 sati. Na trajanje učinkovite analgezije utječe kirurški zahvat i istodobna primjena epiduralnog amidnog lokalnog anestetika.

- Djeca mlađa od godinu dana:

Još nije utvrđena sigurnost i djelotvornost sufentanila u djece mlađe od 1 godine (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 o doziranju.

Nema podataka za novorođenčad i dojenčad mlađu od 3 mjeseca.

Specifične mjere opreza u doziranju:

U pravilu će starijim i oslabljenim bolesnicima biti potrebne niže doze. U starijih osoba, poluvrijeme eliminacije sufentanila nije produženo, ali postoji povećan rizik od kardiovaskularnih nepravilnosti.

Predloženu ukupnu dozu treba pažljivo titrirati u bolesnika s bilo kojim od sljedećih poremećaja: nekompenzirana hipotireoza, plućna bolest, osobito ako je smanjen vitalni kapacitet, pretilost i alkoholizam. Također se preporuča dugotrajno poslijeoperativno praćenje ovih bolesnika.

Kod jetrene i bubrežne insuficijencije treba razmotriti mogućnost smanjenog izlučivanja, pa se sukladno tome doza lijeka smanjuje.

Bolesnicima koji primaju dugotrajno liječenje opioidima ili osobama s poviješću zlorabe opioida možda će biti potrebne i veće doze.

Trajanje uporabe ovisit će o predviđenom vremenu operativnog zahvata.

Sufentanil se može primijeniti kao pojedinačna doza ili u ponovljenim dozama.

Treba izbjegavati primjenu brzih bolusnih injekcija. Ako se primjenjuju u kombinaciji sa sredstvom za smirenje, oba lijeka treba davati u zasebnim štrcaljkama.

Trajanje epiduralne primjene ovisi o kliničkom razvoju. Nema dovoljno kliničkih podataka o primjeni nakon pet poslijeoperativnih dana.

Načini davanja lijeka

Intravenozno ili epiduralno.

4.3 Kontraindikacije

Primjena sufentanila kontraindicirana je u bolesnika:

H A L M E D
27 - 02 - 2023
ODOBRENO

- s preosjetljivošću na djelatnu tvar, bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1 ili na druge morfinomimetike,
- s poremećajima kod kojih valja izbjegavati depresiju respiratornog centra,
- s akutnom hepatičkom porfirijom,
- koji su istodobno primali inhibitore MAO ili koji su primali inhibitore MAO u posljednjih 14 dana (vidjeti dio 4.5),
- uz istodobno liječenje miješanim antagonistima agonista morfija (npr. nalbufin, buprenorfin, pentazocin).
- pri intravenoznom primjenom tijekom trudova ili prije pritezanja pupčane vrpce za vrijeme carskog reza
- pri epiduralnom davanju sufentanila treba uzeti u obzir opće kontraindikacije vezane za regionalnu anesteziju

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i sa svim potentnim opioidima

Respiratorna depresija ovisi o dozi i mogu je poništiti specifični narkotični antagonisti (nalokson), ali može biti potrebna ponovljena doza potonje, jer respiratorna depresija može trajati dulje od trajanja djelovanja opioidnog antagonista. Izražena respiratorna depresija prati duboku analgeziju. Može postojati u poslijeoperativnom razdoblju, a ako se sufentanil daje intravenozno može se čak i ponoviti. Stoga bi bolesnici trebali ostati pod odgovarajućim nadzorom. Oprema za oživljavanje i narkotični antagonisti trebaju biti dostupni. Hiperventilacija tijekom anestezije može promijeniti bolesnikovu reakciju na CO₂, što poslijeoperativno utječe na disanje.

Rizik od istodobnog davanja sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena Sufentanil hamelna i sedativa, poput benzodiazepina ili srodnih lijekova, može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje ovih lijekova za smirenje trebalo bi biti rezervirano samo za one bolesnike koji nemaju nikakve alternativne mogućnosti liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Sufentanil hamelna istodobno s lijekovima za smirenje, onda treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja mora biti što je moguće kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti radi otkrivanja znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, snažno se preporučuje da se bolesnici i njihovi negovatelji obavijeste o tome i da budu svjesni ovih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Intravensko davanje sufentanila dopušteno je samo u bolesnika s endotrahealnom intubacijom na mehaničkoj ventilaciji.

Mogu se javiti neepileptični (mio) klonički pokreti.

Pri epiduralnoj primjeni lijeka potreban je oprez u prisutnosti respiratorne depresije ili narušene respiratorne funkcije te u prisutnosti fetalnih tegoba. Bolesnika treba pomno nadzirati najmanje 1 sat nakon svake doze, jer se može pojaviti rana respiratorna depresija.

Upotrebu brzih bolusnih injekcija opioida treba izbjegavati u bolesnika s ugroženom intracerebralnom usklađenošću; u takvih je bolesnika prolazno smanjenje srednje vrijednosti arterijskog tlaka bilo povremeno popraćeno kratkotrajnim smanjenjem cerebralnog perfuzijskog tlaka.

Preporučuje se smanjenje doze u starijih osoba i u oslabljenih bolesnika. Opioide treba titrirati s oprezom u bolesnika s bilo kojim od sljedećih stanja: nekontrolirana hipotireoza; plućna bolest; smanjena respiratorna rezerva; alkoholizam; oštećena funkcija jetre ili bubrega. U takvih bolesnika zahtijeva se također dugotrajno poslijeoperativno praćenje.

Očekuje se da će novorođenčad biti posebno osjetljiva na respiratorne depresivne učinke sufentanila, kao što je slučaj s drugim opioidima. U dojenčadi su prijavljeni samo ograničeni podaci o sufentanilu nakon intravenske primjene. Zbog velike varijabilnosti farmakokinetičkih parametara, u novorođenčadi postoji rizik od prekomjerne ili premale doze intravenskog sufentanila u neonatalnom razdoblju. Vidi također dio 4.2 i 5.2. Sigurnost i djelotvornost epiduralnog davanja sufentanila u djece mlađe od 1 godine još nisu utvrđeni (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.1). Stoga prije svake primjene sufentanila u novorođenčadi i dojenčadi, treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika.

Može doći do indukcije ukočenosti mišića, koja također može zahvatiti i prsne respiratorne mišiće, ali se može izbjeći sljedećim mjerama: usporena IV injekcija (obično dovoljna za niže doze), premedikacija benzodiazepinima i uporaba mišićnih relaksansa.

Bradikardija i mogući srčani zastoje mogu se pojaviti ako je bolesnik primio nedovoljnu količinu antikolinergika ili kada se sufentanil kombinira s nevagolitičkim relaksansima mišića. Bradikardija se može liječiti atropinom.

Tahikardijski učinci uzrokovani primjenom pankuronija mogu premašiti induciranu bradikardiju.

Opioidi mogu izazvati hipotenziju, osobito u bolesnika s hipovolemijom. Treba poduzeti odgovarajuće mjere za održavanje stabilnog arterijskog tlaka.

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

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

Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Sufentanil hameln 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 Sufentanil hameln, 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 hameln u trajanju duljem od 3 dana.

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.

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 hiperalgezije izazvane opioidima. Može biti indicirano sniziti dozu sufentanila, prekinuti terapiju sufentanilom ili ponovno procijeniti liječenje.

Učinci na probavni sustav

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

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

Ovaj lijek sadrži 3,54 mg natrija po mililitru otopine, što odgovara 0,2% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sedativi poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna uporaba opioida sa sedativima, poput benzodiazepina ili srodnih lijekova, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog dodatnog depresivnog učinka na CNS. Doza i trajanje istodobne primjene trebaju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena benzodiazepina može dovesti do smanjenja krvnog tlaka.

Gabapentinoidi

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

Drugi depresori središnjeg živčanog sustava

Lijekovi kao što su barbiturati, opioidi, neuroleptici, opći anestetici i drugi, neselektivni depresanti CNS-a (npr. alkohol) mogu pojačati respiratornu depresiju narkotika.

Kad bolesnici prime druge depresore CNS-a, potrebna doza sufentanila može biti manja nego inače. Istodobna primjena depresora CNS-a zajedno sa sufentanilom, može u bolesnika sa spontanim disanjem povećati rizik od respiratorne depresije, duboke sedacije, kome i smrti.

Utjecaj sufentanila na druge lijekove

Nakon primjene sufentanila, potrebno je smanjiti dozu drugih depresora središnjeg živčanog sustava. To je osobito važno nakon operacije, jer duboku analgeziju prati izražena respiratorna depresija, koja može potrajati ili se ponoviti u poslijeoperativnom razdoblju. Primjena depresora središnjeg živčanog sustava, poput benzodiazepina, može tijekom tog razdoblja nesrazmjerno povećati rizik od respiratorne depresije (vidi gore).

Inhibitori citokroma P450 3A4 (CYP3A4)

Sufentanil se metabolizira uglavnom putem enzima humanog citokroma P450 3A4. Međutim, nije primijećena in vivo inhibicija eritromicinom (poznatim inhibitorom enzima citokroma P450 3A4). Iako klinički podaci nedostaju, podaci *in vitro* ukazuju na to da drugi potentni inhibitori enzima citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) mogu inhibirati metabolizam sufentanila. To bi moglo povećati rizik od produljene ili odgođene respiratorne depresije. Istodobna uporaba takvih lijekova zahtijeva posebnu njegu i promatranje bolesnika; može biti potrebno smanjiti dozu sufentanila.

Ako se istodobno primjenjuju visoke doze sufentanila i dušikovog oksida, može doći do smanjenja krvnog tlaka, brzine otkucaja srca i minutnog volumena srca.

Serotoninergični lijekovi uključujući inhibitore monoaminooksidaze (MAOI)

Istodobna primjena sufentanila sa serotoninergičkim lijekom, poput selektivnog inhibitora ponovne apsorpcije serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovne pohrane serotonin-noradrenalina (SNRI) ili inhibitora monoaminooksidaze (MAOI), može povećati rizik od serotoninskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život. Ne smiju se uzimati inhibitori monoaminooksidaze 2 tjedna prije ili u isto vrijeme kada i Sufentanil hameln.

Istodobna primjena sufentanila i vekuronija ili suksametonija može dovesti do izazivanja bradikardije, osobito ako je puls već usporen (npr. u bolesnika koji primaju blokatore kalcijevih kanala ili β -blokatore). Stoga je poželjno na odgovarajući način smanjiti dozu jednog ili oba lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije utvrđena sigurnost intravenskog sufentanila u ljudskoj trudnoći iako ispitivanja na životinjama nisu pokazale nikakve teratogene učinke. Kao i kod drugih lijekova, rizik treba odmjeriti u odnosu na moguću korist za bolesnika.

Sufentanil brzo prodire u ljudsku posteljicu, linearnim rastom, pri sve većoj koncentraciji u majci. Omjer od 0,81 određen je za omjer koncentracije pupčane vene: majčine venske koncentracije.

Kontraindicirana je intravenska primjena tijekom poroda ili prije stezanja vrpce tijekom carskog reza zbog mogućnosti respiratorne depresije u novorođenčadi (vidjeti dio 4.3). To je u suprotnosti s epiduralnom primjenom za vrijeme trudnova.

Kontrolirana klinička ispitivanja tijekom poroda pokazala su da sufentanil dodan epiduralnom bupivakainu u ukupnim dozama do 30 mikrograma ne djeluje štetno ni na majku, ni na novorođenče. Nakon epiduralne primjene ukupne doze koja ne prelazi 30 mikrograma, otkrivene su u pupčanoj veni prosječne koncentracije lijeka u plazmi od 0,016 ng/ml. Protuotrov za dijete uvijek bi trebao biti pri ruci.

Dojenje

Sufentanil se izlučuje u majčino mlijeko. Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti terapija sufentanilom uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije za ženu. Dojenje se može nastaviti 24 sata nakon posljednje uporabe sufentanila.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima sufentanila na plodnost. Ispitivanja na štakorima otkrile su smanjenu plodnost i povećanu smrtnost embrija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Bolesnici smiju voziti ili upravljati strojevima samo ako je nakon primjene sufentanila prošlo dovoljno vremena. Bolesnika se ne smije slati kući bez pratnje, te ga treba savjetovati da izbjegava konzumaciju alkohola.

4.8 Nuspojave

Sigurnost sufentanila procijenjena je u 650 ispitanika liječenih sufentanilom koji su sudjelovali u 6 kliničkih ispitivanja. Od toga je 78 ispitanika sudjelovalo u 2 ispitivanja sufentanila koji se intravenozno primjenjuje kao anestetik za indukciju i održavanje anestezije kod osoba koje su podvrgnute velikim kirurškim postupcima (premosnica koronarne arterije ili otvoreno srce).

Preostala 572 ispitanika sudjelovala su u 4 ispitivanja epiduralnog sufentanila koji je davan poslijeoperativno kao analgetik ili kao analgetski dodatak epiduralnom bupivakainu tijekom trudnova i vaginalnog poroda. Te osobe su uzele najmanje 1 dozu sufentanila i tako su dali podatke o sigurnosti lijeka. Na temelju objedinjenih podataka o sigurnosti lijeka iz ovih

kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave ($s \geq 5\%$ incidencije) bile su (s % incidencije): sedacija (19,5); svrbež (15,2); mučnina (9,8); i povraćanje (5,7).

Uključujući gore spomenute nuspojave na lijekove, sljedeća tablica prikazuje nuspojave koje su prijavljene pri uporabi sufentanila iz kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet. Prikazane kategorije učestalosti koriste sljedeći način:

Vrlo često:	($\geq 1/10$)
Često:	($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
Manje često:	($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Rijetko:	($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)
Vrlo rijetko:	($< 1/10\ 000$)
Nepoznato:	(ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasa organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava lijeka
Infekcije i infestacije	manje često:	rinitis
Poremećaji imunološkog sustava	manje često:	preosjetljivost
	nepoznato:	anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
Psihijatrijski poremećaji	manje često:	apatija, nervoza
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često:	sedacija
	često:	neonatalni tremor, omaglica, glavobolja
	manje često:	intraoperativno pokretanje mišića ataksija, neonatalna diskinezija, distonija, hiperrefleksija, hipertoniya, neonatalna hipokinezija, somnolencija
Poremećaji oka	nepoznato:	tonično-klonički pokreti (nehotične mišićne kontrakcije), euforija, vrtoglavica, koma, konvulzije
	manje često:	smetnje vida
Srčani poremećaji	nepoznato:	mioza
	često:	tahikardija,
	manje često:	atrioventrikularni blok, cijanoza, bradikardija, aritmija, abnormalni elektrokardiogram, asistolija
Krvožilni poremećaji	nepoznato:	kardijalni arest
	često:	hipertenzija, hipotenzija, bljedilo
	nepoznato:	šok

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	često: manje često: nepoznato	neonatalna cijanoza bronhospazam, hipoventilacija, disfonija, kašalj, štucanje, respiratorni poremećaji respiratorni arrest, apneja, respiratorna depresija, plućni edem, laringospazam
Poremećaji probavnog sustava	često:	mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često: često: manje često: nepoznato:	svrbež diskoloracija kože alergijski dermatitis, hiperhidroza, osip, neonatalni osip, suha koža eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često: manje često: nepoznato:	trzanje mišića bol u leđima, neonatalna hipotonija, ukočenost skeletnih mišića (uključujući ukočenost stijenke prsišta) grčenje mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često:	zadržavanje urina, urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka	često: manje često:	pireksija zimica, hipotermija, snižena tjelesna temperatura, povišena tjelesna temperatura, reakcija na mjestu uboda, bol na mjestu uboda injekcije, bol

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti iste kao u odraslih.

Prijava suspektne negativne reakcije

Nakon odobrenja lijeka važno je prijaviti suspektne negativne reakcije. To omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem nacionalnog sustava prijavljivanja **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

Predoziranje sufentanilom očituje se kao produžetak njegovih farmakoloških učinaka. Ovisno o individualnoj osjetljivosti, kliničku sliku određuje prvenstveno stupanj respiratorne depresije, koja varira od bradipneje do apneje.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 27 - 02 - 2023 O D O B R E N O</p>

Zbog farmakoloških svojstava sufentanila, ova respiratorna depresija može se pojaviti već u terapijskim rasponima doza (IV:> 0,3 mikrograma/kg tjelesne težine).
Budući da se sufentanil primjenjuje u kontroliranim uvjetima, potrebno je osigurati odgovarajuće liječenje takvih simptoma.

Liječenje

U prisutnosti hipoventilacije ili apneje, treba primijeniti kisik, a disanje treba potpomognuti ili kontrolirati kako je indicirano. Za suzbijanje respiratorne depresije treba kako je indicirano koristiti određene narkotičke antagoniste, poput naloksona. To ne isključuje uporabu neposrednijih protumjera. Respiratorna depresija može trajati dulje od učinka antagonista; stoga mogu biti potrebne dodatne doze potonjeg.

Ako je depresivno disanje povezano s mišićnom ukočenošću, možda će biti potrebno intravenozno neuromuskularno sredstvo za blokiranje kako bi se olakšalo potpomognuto ili kontrolirano disanje.

Bolesnika treba pažljivo promatrati; treba održavati tjelesnu temperaturu i odgovarajući unos tekućine. Ako je hipotenzija ozbiljna ili ako potraje, treba razmotriti mogućnost hipovolemije, a ako je prisutna, treba je kontrolirati odgovarajućom parenteralnom primjenom tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Anestetici; Opioidni anestetici
ATK-oznaka: N01AH03

Sufentanil, visoko potentan opioidni analgetik, specifičan je μ -agonist sa 7-10 puta većim afinitetom za μ -receptore u odnosu na fentanil. Sufentanil ima daleko potentniji analgetski učinak od fentanila, dok se u prisutnosti sufentanila održava hemodinamska stabilnost i dobra opskrba miokarda kisikom. Maksimalni učinci postižu se unutar nekoliko minuta nakon intravenske primjene.

Farmakološka ispitivanja pokazuju stabilnost kardiovaskularnog sustava i EEG (elektroencefalografske) uzorke slične onima za fentanil. Nije bilo immunosupresivnih ili hemolitičkih učinaka, niti je stimulirano oslobađanje histamina. Kao i u slučaju drugih opioida, sufentanil može uzrokovati bradikardiju zbog mogućih učinaka na središnju jezgru vagusa. Povišenje brzine otkucaja srca izazvano pankuronijem nije smanjeno ili se samo djelomično smanjuje sufentanilom.

Sufentanil ima visoki indeks sigurnosti (LD_{50}/ED_{50}) za najnižu razinu analgezije) u štakora; pri 25 211, indeks je veći od onog za fentanil (277) ili morfij (69,5).

Ograničeno nakupljanje i brzo uklanjanje iz pretinaca za nakupljanje omogućuje brzi oporavak bolesnika. Dubina analgezije ovisi o dozi i može se po potrebi prilagoditi razini boli tijekom operacije.

Nekoliko učinaka uzrokovanih sufentanilom (osobito respiratorna depresija) može se ukloniti primjenom antagonista, poput naloksona.

Pedijatrijska populacija

Epiduralna primjena

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

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

U djece starije od 3 mjeseca, epiduralna bolusna doza od 0,1 mikrograma/kg sufentanila praćena epiduralnom infuzijom od 0,03-0,3 mikrograma/kg/h u kombinaciji s amidnim lokalnim anestetikom osigurala je učinkovitu poslijeoperativnu analgeziju do 72 sata nakon subumbilikalnog kirurškog zahvata.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rezultati ispitivanja korištenjem intravenskih doza od 250 - 1500 mikrograma sufentanila, gdje je uzorkovanje krvi i mjerenje serumske koncentracije bilo moguće tijekom duljih razdoblja, bili su sljedeći:

Poluvrijeme u fazi distribucije bilo je 2,3 - 4,5 minute i 35 - 73 minute, srednja vrijednost (raspon) terminalnog poluvremena eliminacije iznosila je 784 (656 - 938) minuta, volumen distribucije u središnjem odjeljku (pregratku) 14,2 litre, distribucijski volumen u stanju dinamičke ravnoteže 344 litre, a brzina klirensa 917 ml/minuti.

Kao rezultat metodološke granice detekcije, poluvrijeme eliminacije nakon doze od 250 mikrograma bilo je značajno kraće (240 minuta) od onog nakon doze od 500 - 1500 mikrograma (10-16 sati).

Poluvrijeme u fazi distribucije, a ne poluvrijeme eliminacije, određuje brzinu pada koncentracije u plazmi s terapijskog na subterapijski raspon. Pokazalo se da Sufentanil ima linearnu farmakokinetiku u istraživanom rasponu doza.

Biotransformacija tvari događa se prvenstveno u jetri i tankom crijevu. Gotovo 80% primijenjene doze eliminira se u roku od 24 sata, a samo 2% u obliku nepromijenjene tvari. Vežanje sufentanila za proteine plazme je 92,5%.

Vrlo niske koncentracije sufentanila otkrivene su u plazmi nakon epiduralnog davanja 3 - 30 mikrograma sufentanila bilo zdravim dobrovoljcima bilo roditeljama. Sufentanil je također otkriven i u pupčanoj krvi.

Maksimalne koncentracije sufentanila u plazmi postižu se u roku od 10 minuta od epiduralnog davanja lijeka i one su 4 - 6 puta niže od onih koje se dobiju nakon intravenozne primjene lijeka. Dodavanje epinefrina (50 - 75 mikrograma) smanjuje početnu stopu apsorpcije sufentanila za 25% - 50%.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetičke informacije u djece su ograničene.

Intravenozna primjena lijeka

Vežanje plazma proteina u djece niže je u usporedbi s odraslima i povećava se s godinama. U novorođenčadi sufentanil je oko 80,5% vezan za proteine u usporedbi s 88,5% u dojenčadi, 91,9% u djece i 92,5% u odraslih.

Nakon intravenske primjene sufentanila bolusom od 10-15 mikrograma/kg u pedijatrijskih bolesnika kojima treba operacija srca, farmakokinetika sufentanila može se opisati trieksponencijalnom krivuljom kao u odraslih. (Tablica 1). Pokazalo se da je klirens normaliziran na tjelesnu težinu veći u dojenčadi i djece u usporedbi s adolescentima, čije su stope klirensa bile usporedive s klirensima odraslih. U novorođenčadi, klirens je bio značajno smanjen i pokazivao je veliku varijabilnost (raspon od 1,2 do 8,8 ml/min/kg i jedna vanjska vrijednost od 21,4 ml/min). Pokazalo se da novorođenčad ima veći volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i produljeno poluvrijeme eliminacije. Farmakodinamičke razlike zbog razlika u farmakokinetičkim parametrima mogu biti veće ako se uzme u obzir nevezana frakcija.

Tablica 1: Srednja vrijednost farmakokinetičkih parametara sufentanila u djece nakon primjene 10-15 mikrograma/kg sufentanila jednim intravenoznim bolusom (N = 28).

Dobna skupina	N	Vdss (L/kg) srednja vrijednost (\pm SD)	T1/2 β (min) srednja vrijednost (\pm SD)	Klirens (ml/kg/min) srednja vrijednost (\pm SD)
Novorođenčad (0 do 30 dana)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Dojenčad (1 do 23 mjes.)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Djeca (3 do 11 god.)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescenti (13 do 18 god.)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = klirens, normaliziran prema tjelesnoj težini; br. (N) = broj bolesnika uključen u analizu; SD = standardna devijacija; T1/2 β = poluvrijeme eliminacije; Vdss = volumen distribucije pri stabilnom stanju. Navedeni su dobni rasponi djece iz ispitivanja.

Epiduralna primjena

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

U 6 djece u dobi između 5 i 12 godina koja su primala 0,6 mikrograma/kg sufentanil bolusa nakon čega je uslijedila kontinuirana epiduralna infuzija koja je sadržavala 0,08 mikrograma/kg/h sufentanila i bupivakaina 0,2 mg/kg/h tijekom 48 h, maksimalne koncentracije postignute su otprilike 20 min nakon injekcije bolusa i bile su od ispod granice kvantifikacije ($< 0,02$ ng/ml) do 0,074 ng/ml.

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti

Učinci na reprodukciju (smanjena plodnost, embriotoksični učinci, fetotoksični učinci, stopa neonatalnog mortaliteta) viđeni su kod štakora i kunića tek nakon primjene doza koje su bile toksične za majčinske životinje (2,5 puta više od ljudske doze tijekom 10-30 dana). Nisu zabilježeni teratogeni učinci.

Nisu objavljena dugotrajna istraživanja kancerogenog potencijala sufentanila u životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
citratna kiselina hidrat (za pH podešavanje)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Sufentanil citrat je fizički nekompatibilan s diazepamom, lorazepamom, fenobarbital natrijem, fenitoin natrijem i tiopental natrijem.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Upotrebni rok valjanosti

Proizvod treba upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost tijekom uporabe razrijeđenih otopina dokazana je tijekom 72 sata na 20° – 25°C (vidi dio 6.6).

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, onda će korisnik biti odgovoran za vrijeme uporabe i uvjete skladištenja tijekom uporabe, a ono obično ne može biti dulje od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 ° C, osim ako se rekonstitucija nije odvijala u kontroliranim i provjerenim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvajte ampule u vanjskog kartonu radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete skladištenja nakon prvog otvaranja i za razrjeđivanje lijeka, vidi dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula (bezbojno staklo, tip I)

Sufentanil hameln 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju:

Originalno pakiranje sadrži 5 ampula s 2 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 10 ampula s 2 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 5 ampula s 10 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 10 ampula s 10 ml otopine

Sufentanil hameln 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju:

Originalno pakiranje sadrži 5 ampula s 1 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 10 ampula s 1 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 5 ampula s 5 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 10 ampula s 5 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 5 ampula s 20 ml otopine

Originalno pakiranje sadrži 10 ampula s 20 ml otopine

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene proizvod treba organoleptički pregledati radi utvrđivanja čvrstih čestica, oštećenja spremnika ili nekih drugih vidljivih znakova kvarenja. U slučaju da se uoče neki takvi nedostaci, otopinu treba baciti.

Proizvod se može miješati s Ringerovom otopinom laktata, otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) ili otopinom glukoze za infuziju 50 mg/ml (5 %). Kod epiduralne primjene, proizvod se može miješati s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) i/ili otopinom bupivakaina.

Neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

hameln pharma gmbh

H A L M E D
27 - 02 - 2023
ODOBRENO

Inselstraße 1
31787 Hameln
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sufentanil hameln 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju: HR-H-080211397
Sufentanil hameln 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju HR-H-810274727

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.02.2022.
Datum zadnje obnove odobrenja: /

10. DATUM ZADNJE IZMJENE TEKSTA

3. 2. 2023.

H A L M E D
27 - 02 - 2023
ODOBRENO