

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sufentanil hameln 5 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Sufentanil hameln 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Sufentanil hameln 5 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje/infundiranje:

1 ml raztopine vsebuje 5 mikrogramov sufentanila (kar ustreza 7,5 mikrograma sufentanilijevega citrata).

Ena ampula z 2 ml raztopine vsebuje 10 mikrogramov sufentanila (kar ustreza 15 mikrogramom sufentanilijevega citrata).

Ena ampula z 10 ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov sufentanila (kar ustreza 75 mikrogramom sufentanilijevega citrata).

Sufentanil hameln 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje/infundiranje:

1 ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov sufentanila (kar ustreza 75 mikrogramom sufentanilijevega citrata).

Ena ampula z 1 ml raztopine vsebuje 50 mikrogramov sufentanila (kar ustreza 75 mikrogramom sufentanilijevega citrata).

Ena ampula s 5 ml raztopine vsebuje 250 mikrogramov sufentanila (kar ustreza 375 mikrogramom sufentanilijevega citrata).

Ena ampula z 20 ml raztopine vsebuje 1000 mikrogramov sufentanila (kar ustreza 1500 mikrogramom sufentanilijevega citrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravili Sufentanil hameln 5 mikrogramov/ml in 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje/infundiranje vsebujeta 0,15 mmol (ali 3,54 mg) natrija na 1 mililiter raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina je bistra in brezbarvna.

(pH 3,5–5,0)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba pri odraslih

Intravenska uporaba sufentanila je indicirana za anestezijo pri vseh kirurških posegih pri endotrahealno intubiranih, mehansko ventiliranih bolnikih:

- kot analgetična komponenta med indukcijo in vzdrževanjem uravnotežene anestezije,
- kot anestetik za indukcijo in vzdrževanje anestezije.

Epiduralna uporaba sufentanila je indicirana za komplementarno analgezijo poleg epiduralno danega bupivakaina:

- za pooperacijsko zdravljenje bolečin po splošnih, torakalnih ali ortopedskih operacijah in po carskem rezu,
- za odpravljanje bolečin med porodom (»during labour and vaginal delivery«).

Uporaba pri otrocih

Intravensko dan sufentanil je indiciran kot analgetik za uporabo med indukcijo in/ali vzdrževanjem uravnotežene splošne anestezije pri otrocih, starejših od 1 meseca.

Epiduralno dan sufentanil je indiciran pri otrocih, starih 1 leto ali več, za pooperativno obvladovanje bolečin po splošnih, torakalnih ali ortopedskih kirurških posegih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Sufentanil smejo dajati le anesteziologi ali zdravniki, ki dobro poznajo njegovo uporabo in učinke, oziroma ga je dovoljeno uporabljati le pod njihovim nadzorstvom. Epiduralno ga sme uporabiti le zdravnik, ki ima dovolj izkušenj s postopkom epiduralne uporabe. Pred dajanjem je treba preveriti pravi položaj igle ali katetra.

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku, glede na starost, telesno maso in klinično stanje (klinična diagnoza, sočasno uporabljena zdravila, anestezijski postopek, trajanje in vrsta operacije). Pri določanju dodatnih odmerkov je treba upoštevati učinek začetnega odmerka.

Da bi preprečili tveganje za bradikardijo, je priporočljivo tik pred indukcijo anestezije injicirati majhen odmerek antiholinergika. Navzeo in bruhanje je mogoče preprečiti z dajanjem antiemetika. Odvisno od različnih indikacij sta uporaba in odmerjanje naslednja:

Intravenska uporaba:

- Odmerjanje pri odraslih in mladostnikih:

- Kot analgetična komponenta uravnotežene anestezije, inducirane in vzdrževane z več anestetiki:

Začetni odmerek – kot počasen intravenski bolus ali infuzija v 2–10 minutah:

0,5-2 mikrograma sufentanila/kg telesne mase.

Trajanje učinkov je odvisno od odmerka. Učinek odmerka 0,5 mikrograma sufentanila/kg telesne mase traja približno 50 minut.

Vzdrževalni odmerek – intravensko pri znakih izzvenenja anestezije:

10-50 mikrogramov sufentanila (približno 0,15–0,7 mikrograma/kg telesne mase).

Faza ukinjanja – med to fazo je treba odmerek zmanjševati zelo počasi.

- Kot anestetik za indukcijo/vzdrževanje anestezije:

Začetni odmerek – počasna intravenska injekcija ali kratkotrajna infuzija v 2–10 minutah: 7–20 mikrogramov sufentanila/kg telesne mase.

Vzdrževalni odmerek – intravensko pri znakih izzvenenja anestezije:

25-50 mikrogramov sufentanila (približno 0,36–0,7 mikrograma/kg telesne mase).

Vzdrževalni odmerki od 25 mikrogramov do 50 mikrogramov sufentanila po navadi zadoščajo za vzdrževanje stabilnega srčno-žilnega stanja med anestezijo.

Opomba:

Vzdrževalne odmerke je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika in predvidenemu času do konca operacije.

- Odmerjanje pri otrocih, starejših od 1 meseca:

Zaradi velike variabilnosti farmakokinetičnih parametrov pri novorojenčkih, zanesljivih priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2.

Pri vseh odmerkih je priporočljiva premedikacija z antiholinergikom, npr. z atropinom, razen če je le-ta kontraindiciran.

- Indukcija anestezije:
Sufentanil je mogoče dati kot počasno bolusno injekcijo 0,2–0,5 mikrograma/kg v 30 sekundah ali več, v kombinaciji z zdravilom za indukcijo anestezije. Pri večjih operacijah (npr. srčnih operacijah) je mogoče uporabiti odmerke do 1 mikrogram/kg.
- Vzdrževanje anestezije pri ventiliranih bolnikih:
Sufentanil se lahko daje kot del uravnotežene anestezije. Odmerjanje je odvisno od odmerka sočasno danih anestetikov, vrste in trajanja operacije. Začetnemu odmerku 0,3–2 mikrograma/kg v počasni bolusni injekciji, ki mora trajati najmanj 30 sekund, lahko sledijo dodatni bolusi 0,1–1 mikrogram/kg, kot je potrebno, do skupnega največjega odmerka 5 mikrogramov/kg pri srčnih operacijah.

Opomba:

Vzdrževalne odmerke je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika in predvidenemu času do konca operacije. Ker je očistek pri otrocih večji, so lahko v tej skupini bolnikov potrebni večji odmerki ali uporaba v krajših presledkih.

Sufentanil, uporabljen v bolusu kot edini anestetik, ni zagotovil zanesljive globine anestezije in je zahteval dodaten anestetik.

Epiduralna uporaba:

- Odmerjanje pri odraslih:

Epiduralna uporaba za komplementarno analgezijo ob epiduralno danem bupivakainu:

- Za pooperacijsko zdravljenje bolečin po splošnih, torakalnih ali ortopedskih operacijah in po carskem rezu:
Intraoperativno je mogoče polnilni odmerek dati epiduralno: 10–15 ml 0,25-odstotnega bupivakaina (2,5 mg bupivakaina/ml) in 1 mikrogram sufentanila/ml.
V pooperacijski fazi je treba kot infuzijo (»background infusion«) za analgezijo uporabiti kontinuirano epiduralno infuzijo 0,175-odstotnega bupivakaina (1,75 mg bupivakaina/ml) in 1 mikrogram sufentanila/ml z začetno hitrostjo 5 ml na uro ter individualno prilagojeno hitrostjo 4–14 ml na uro za vzdrževanje. Na bolnikovo zahtevo je treba uporabiti dodatne bolusne injekcije po 2 ml. Priporočljivi čas blokiranja je 20 minut.
- Za odpravljanje bolečin med porodom:
Dodatek 10 mikrogramov sufentanila k epiduralno danemu bupivakainu (0,125-odstotnem do 0,25-odstotnem (1,25–2,5 mg bupivakaina/ml)) doseže dolgotrajnejšo in boljšo analgezijo. Volumen 10 ml se je izkazal kot optimalen za injiciranje. Za boljše mešanje je treba v brizgo najprej izvleči sufentanil in nato bupivakain v zelenem razmerju.

Če je treba, je mogoče optimalen celoten volumen 10 ml doseči z razredčenjem z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida. Dati je mogoče dve dodatni injekciji takšne kombinacije, če je to potrebno. Ne sme se preseči celotnega odmerka 30 mikrogramov sufentanila.

- Odmerjanje pri otrocih:

Otrokom smejo sufentanil epiduralno dajati le anesteziologi, posebej usposobljeni za pediatrično epiduralno anestezijo in obvladovanje depresivnih učinkov opioidov na dihanje. Takoj mora biti na voljo ustrezna reanimacijska oprema, vključno s pripomočki za zavarovanje dihalne poti in antagonistom opioidnih receptorjev.

Pediatrične bolnike je treba glede morebitnega pojava znakov depresije dihanja nadzorovati vsaj še 2 uri po epiduralni uporabi sufentanila.

Uporaba epiduralno danega sufentanila pri pediatričnih bolnikih je dokumentirana le v majhnem številu primerov.

- Otroci, starejši od 1 leta:

Enkratno intraoperativno uporabljen bolusni odmerek 0,25–0,75 mikrograma/kg sufentanila zagotavlja lajšanje bolečin v obdobju od 1 do 12 ur. Na trajanje učinkovite analgezije vplivata kirurški poseg in sočasna epiduralna uporaba amidnega lokalnega anestetika.

- Otroci, mlajši od 1 leta:

Varnost in učinkovitost uporabe sufentanila pri otrocih, mlajših od 1 leta, še nista bili dokazani (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Trenutno razpoložljivi podatki, za otroke, starejše od 3 mesecev, so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Za novorojenčke in dojenčke, mlajše od 3 mesecev, podatkov ni na voljo.

Posebna opozorila za odmerjanje:

Starejši in oslabei bolniki bodo praviloma potrebovali manjše odmerke. Razpolovni čas izločanja sufentanila pri starejših ni podaljšan, vendar obstaja večje tveganje za srčno-žilne nepravilnosti.

Predlagani celotni odmerek je treba previdno titrirati pri bolnikih s katero koli od naslednjih bolezni: nekompenziranim hipotiroidizmom, boleznijo pljuč (zlasti če jo spremlja zmanjšana vitalna kapaciteta), debelostjo in alkoholizmom. Takšne bolnike je po operaciji priporočljivo tudi dalj časa nadzorovati.

V primeru insuficience jeter ali ledvic je treba upoštevati možnost zmanjšane izločanja in odmerke ustrezno zmanjšati.

Bolniki, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje z opioidi ali so v preteklosti zlorabljali opioide, bodo lahko potrebovali večje odmerke.

Trajanje uporabe je odvisno od predvidenega operacijskega časa.

Sufentanil se lahko da v enkratnem odmerku ali se daje v ponavljajočih odmerkih.

Izogniti se je treba hitremu bolusnemu injiciranju. Če je sufentanil uporabljen v kombinaciji s sedativom, je treba zdravili dati v ločenih brizgah.

Trajanje epiduralne uporabe je odvisno od kliničnega poteka. O uporabi, daljši od petih dni po operaciji, ni dovolj kliničnih podatkov.

Način uporabe

Intravenska ali epiduralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba sufentanila je kontraindicirana pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovino, katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1, ali druge učinkovine, ki so podobne morfinu (morfinomimetike),
- z boleznimi, pri katerih je treba preprečiti depresijo dihalnega centra,

- z akutno hepatično porfirijo,
- ki sočasno prejemajo zaviralce MAO ali so zaviralce MAO prejemali v zadnjih 14 dneh (glejte poglavje 4.5),
- ki sočasno prejemajo mešane morfinske agoniste-antagoniste (npr. nalbufin, buprenorfin, pentazocin).
- Intravenska uporaba med porodom ali pred podvezo (prekinitvijo) popkovnice med carskim rezom.
- Pri epiduralnem dajanju sufentanila je treba upoštevati splošne kontraindikacije, povezane z regionalno anestezijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot velja za vse močne opioide

Depresija dihanja je odvisna od odmerka in jo je mogoče odpraviti s specifičnimi antagonisti narkotikov (nalokson); odmerek antagonista bo morda treba ponoviti, kajti depresija dihanja lahko traja dlje kot delovanje antagonista opioidnih receptorjev. Globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja. Traja lahko še v pooperativno obdobje. Če je bil sufentanil dan intravensko, se lahko celo ponovi. Zato morajo bolniki ostati pod ustreznim nadzorom. Reanimacijska oprema in antagonisti narkotikov morajo biti takoj na voljo. Hiperventilacija med anestezijo lahko spremeni bolnikove odzive na CO₂ in tako vpliva na dihanje po operaciji.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativov, na primer benzodiazepinov ali sorodnih zdravil

Sočasna uporaba zdravila Sufentanil hameln in sedativov, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj mora biti sočasno predpisovanje s takšnimi sedativnimi zdravili pridržano za bolnike, za katere ni na voljo drugih terapevtskih možnosti. V primeru odločitve za uporabo zdravila Sufentanil hameln sočasno s sedativi je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek, zdravljenje pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba pozorno spremljati glede morebitnega pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. V povezavi s tem je močno priporočljivo, da bolnike in njihove negovalce opozorite, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Intravensko dan sufentanil se sme uporabiti samo pri endotrahealno intubiranih, mehansko ventiliranih bolnikih.

Pojavijo se lahko neepileptični (mio)klonični gibi.

Pri epiduralni uporabi je potrebna previdnost v primeru depresije dihanja ali prizadetega dihalnega delovanja in v primeru plodove stiske. Bolnika je treba natančno spremljati vsaj še 1 uro po vsakem odmerku, kajti pojavi se lahko zgodnja depresija dihanja.

Hitremu bolusnemu injiciranju opioidov se je treba izogibati pri bolnikih z okrnjeno intracerebralno complianco; pri takšnih bolnikih je prehodno znižanje srednjega arterijskega tlaka občasno spremljalo kratkotrajno znižanje možganskega perfuzijskega tlaka.

Pri starejših in oslabeledih bolnikih je odmerek priporočljivo zmanjšati. Odmerek opioidov je treba previdno titrirati pri bolnikih s katerim od naslednjih stanj: neuravnanim hipotiroidizmom, pljučno boleznijo, zmanjšano dihalno rezervo, alkoholizmom ali okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic. Takšni bolniki potrebujejo tudi podaljšano pooperativno spremljanje.

Pričakovati je mogoče, da bodo novorojenčki še posebej občutljivi na učinek depresije dihanja zaradi sufentanila, tako kot velja za druge opioide. O intravenski uporabi sufentanila pri dojenčkih je podatkov le malo. Zaradi velike variabilnosti farmakokinetičnih parametrov pri

novorojenčkih je intravenska uporaba sufentanila pri njih povezana s tveganjem za preveliko ali premajhno odmerjanje. Glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2. Varnost in učinkovitost epiduralno danega sufentanila pri otrocih, mlajših od 1 leta, še nista bili dokazani (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1). Zato je treba pred uporabo sufentanila pri novorojenčkih in dojenčkih skrbno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Pojavi se lahko togost (rigidnost) mišic, ki lahko zajame tudi prsne dihalne mišice, a se ji je mogoče izogniti z naslednjimi ukrepi: počasnim intravenskim injiciranjem (to po navadi zadošča pri manjših odmerkih), premedikacijo z benzodiazepini in uporabo mišičnih relaksantov.

Če bolnik ne dobi dovolj antiholinergika, ali če je sufentanil uporabljen v kombinaciji z nevagolitičnimi (»non-vagolytic«) mišičnimi relaksanti, lahko pride do bradikardije in verjetno tudi srčnega zastoja. Bradikardijo je mogoče zdraviti z atropinom.

Tahikardni učinki zaradi uporabe pankuronija lahko presežejo izzvano bradikardijo.

Opioidi lahko povzročijo hipotenzijo, zlasti pri bolnikih s hipovolemijo. Uporabiti je treba ustrezne ukrepe za vzdrževanje stabilnega arterijskega tlaka.

Toleranca in motnja zaradi uživanja opioidov (zloraba in odvisnost)

Ob ponavljajoči se uporabi opioidov se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja zaradi uporabe opioidov (OUD - *opioid use disorder*).

Zloraba ali namerna napačna uporaba zdravila Sufentanil hameln lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrti. Tveganje za razvoj OUD se poveča pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj zaradi uporabe substanc (vključno z motnjami zaradi uživanja alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. huda depresija, anksioznost in osebne motnje).

Pri bolnikih bo potrebno spremljati znake iskanja zdravil (npr. prezgodnje zahteve za ponovno predpisovanje zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in s simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s strokovnjakom za zasvojenost.

Prekinitev zdravljenja in odtegnitveni sindrom

Ponavljajoča uporaba v kratkih intervalih za daljša obdobja lahko povzroči razvoj odtegnitvenega sindroma po prenehanju zdravljenja. O simptomih po prenehanju uporabe zdravila Sufentanil hameln, vključno s tahikardijo, hipertenzijo in vznemirjenostjo, so poročali redko, če je šlo za nenadno prenehanje, zlasti po daljši uporabi v trajanju več kot 3 dni. Kjer so poročali o tovrstnih simptomih, sta bili koristni ponovna uvedba in postopno zmanjševanje infuzije. Pri bolnikih z mehanskim predihavanjem na intenzivni negi zdravila Sufentanil hameln ni priporočljivo uporabljati več kot 3 dni.

Motnje dihanja povezane s spanjem

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja povezane s spanjem, vključno s centralno spalno apnejo (CSA – *Central Sleep Apnoea*) in hipoksemijo povezano s spanjem. Uporaba opioidov poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo znake CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Opioidno povzročena hiperalgezija

Tako kot pri drugih opioidih, je treba v primeru nezadostnega nadzora bolečine kot odziv na povečan odmerek sufentanila, upoštevati možnost opioidno povzročene hiperalgezije. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja s sufentanilom ali pregled zdravljenja.

Učinki na prebavila

Sufentanil kot μ -opioidni agonist lahko upočasni gastrointestinalno motiliteto, zato ga je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za ileus, zelo previdno.

Sufentanil kot μ -opioidni agonist lahko povzroči krč Oddijevega sfinktra, zato ga je treba pri bolnikih z boleznijo žolčnika in žolčevodov, vključno z akutnim pankreatitisom, uporabljati previdno.

To zdravilo vsebuje 3,54 mg natrija na 1 mililiter raztopine, kar je enako 0,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sedativi, npr. benzodiazepini ali sorodna zdravila

Sočasna uporaba opioidov in sedativov, kot so benzodiazepini in sorodna zdravila, zaradi aditivnega depresornega učinka na osrednje živčevje poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Odmerek in trajanje sočasne uporabe morata biti omejena (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba benzodiazepinov lahko povzroči znižanje krvnega tlaka.

Gabapentinoidi

Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) poveča tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Drugi depresorji osrednjega živčnega sistema

Zdravila, kot so barbiturati, opioidi, antipsihotiki (nevroleptiki), splošni anestetiki in drugi neselektivni depresorji osrednjega živčnega sistema (npr. alkohol), lahko stopnjujejo depresijo dihanja, ki jo povzročijo narkotiki.

Pri bolnikih, ki so prejeli druge depresorje osrednjega živčnega sistema, bo potreben odmerek sufentanila lahko manjši kot po navadi. Sočasna uporaba s sufentanilom pri bolnikih, ki dihanje spontano, lahko poveča tveganje za depresijo dihanja, globoko sedacijo, komo in smrt.

Vpliv sufentanila na druga zdravila

Po uporabi sufentanila je treba odmerek drugih depresorjev osrednjega živčnega sistema zmanjšati. To je posebej pomembno po operaciji, ker globoko analgezijo spremlja izrazita depresija dihanja, ki lahko v pooperativnem obdobju traja ali se ponovi. Uporaba depresorjev osrednjega živčnega sistema, npr. katerega od benzodiazepinov, med tem obdobjem, lahko nesorazmerno poveča tveganje za depresijo dihanja (glejte zgoraj).

Zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4)

Sufentanil se v glavnem presnovi preko človeškega encima citokroma P450 3A4. Toda *in vivo* niso opažali zavrtja z eritromicinom (znanim zaviralcem encima citokroma P450 3A4). Čeprav kliničnih podatkov ni, pa podatki *in vitro* kažejo, da lahko drugi močni zaviralci encima citokroma P450 3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) zavrejo presnovo sufentanila. To lahko poveča tveganje za dolgotrajno ali zapoznelo depresijo dihanja. V primeru sočasne uporabe takšnih zdravil je potrebna posebna skrb in opazovanje bolnika; še zlasti bo lahko potrebno zmanjšanje odmerka sufentanila.

Sočasna uporaba velikih odmerkov sufentanila in dušikovega(I) oksida (didušikovega oksida) lahko zniža krvni tlak, upočasni srčno frekvenco in zmanjša minutni volumen srca.

Serotoninergična zdravila, vključno z zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO)

Sočasna uporaba sufentanila s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali zaviralci monoaminooksidaz (MAOI), lahko poveča tveganje za nastanek serotoninskega sindroma, ki

je lahko življenje ogrožajoče stanje. Zaviralcev monoaminooksidaz se ne sme jemati 2 tedna pred začetkom uporabe zdravila Sufentanil hameln (5 mikrogramov/ml raztopine za injiciranje/infundiranje ali 50 mikrogramov/ml raztopine za injiciranje/infundiranje) ali sočasno z njim.

Sočasna uporaba sufentanila in vekuronija ali suksametonija lahko povzroči bradikardijo, zlasti če je srčna frekvenca že sicer nizka (npr. pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce kalcijevih kanalčkov ali antagoniste adrenergičnih receptorjev beta). Zato je odmerek enega ali obeh zdravil priporočljivo ustrezno zmanjšati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost intravensko danega sufentanila med nosečnostjo pri človeku ni bila dokazana, čeprav študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov. Tako kot pri drugih zdravilih je treba tveganje pretehtati v primerjavi z možno koristjo za bolnico.

Sufentanil hitro prodira v človeško placento in se z naraščanjem koncentracije pri materi linearno povečuje. Ugotovljeno razmerje med popkovnično vensko koncentracijo in materino vensko koncentracijo je 0,81.

Intravenska uporaba med porodom ali pred podvezo popkavnice med carskim rezom ni priporočljiva, ker obstaja možnost depresije dihanja pri novorojenčku. To se razlikuje od epiduralne uporabe pri porodu.

Nadzorovane klinične študije med porodom niso pokazale, da bi imel epiduralnemu bupivakainu dodani sufentanil, v celotnih odmerkih do 30 mikrogramov, škodljive učinke na mater ali novorojenčka. Po epiduralni uporabi celotnega odmerka, ki ni presegel 30 mikrogramov, so v popkovnični veni izmerili povprečno koncentracijo v plazmi 0,016 ng/ml.

Antidot za uporabo pri otroku mora biti vedno pri roki.

Dojenje

Sufentanil se izloča v materino mleko. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za ukinitve/prenehanje zdravljenja s sufentanilom, z upoštevanjem koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Z dojenjem se lahko nadaljuje po preteku 24 ur po zadnji uporabi sufentanila.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivih sufentanila na plodnost ni. Študije na podganah so pokazale zmanjšano plodnost in večjo umrljivost zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki smejo voziti ali upravljati stroje, šele ko je od uporabe sufentanila preteklo dovolj časa. Bolnik ne sme oditi domov brez spremstva in mora biti seznanjen s tem, da ne sme uživati alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Varnost uporabe sufentanila so ocenili pri 650 preiskovancih, ki so prejemali sufentanil in so sodelovali v 6 kliničnih preskušanjih. Od tega je 78 preiskovancev sodelovalo v 2 preskušanjih sufentanila, uporabljenega intravensko kot anestetika za indukcijo in vzdrževanje anestezije pri večjih kirurških posegih (pri operaciji aortokoronarnih obvodov ali operaciji na odprtem srcu). Preostalih 572 preiskovancev je sodelovalo v 4 preskušanjih sufentanila, uporabljenega epiduralno kot kooperativnega analgetika ali kot dodatka k epiduralnemu bupivakainu med porodom. Ti preiskovanci so prejeli vsaj 1 odmerek sufentanila, na podlagi česar so bili pridobljeni podatki o varnosti. Na podlagi združenih varnostnih podatkov iz teh kliničnih

preskušanj so neželeni učinki o katerih so poročali najpogosteje (pojavnost $\geq 5\%$) (z % pojavnosti): sedacija (19,5), srbenje (15,2), navzea (9,8) in bruhanje (5,7).

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke (NU) zdravila (vključno z zgoraj navedenimi), o katerih so poročali med uporabo sufentanila v kliničnih preskušanjih ali po prihodu zdravila na trg. Prikazane kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti:	($\geq 1/10$)
Pogosti:	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni:	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Redki:	($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Zelo redki:	($< 1/10.000$)
Neznana pogostnost:	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni:	rinitis
Bolezni imunskega sistema	Občasni:	preobčutljivost
	Neznana:	anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
Psihiatrične motnje	Občasni:	apatija, živčnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti:	sedacija
	Pogosti:	neonatalni tremor, omotica, glavobol
	Občasni:	mišični gibi med operacijo ataksija, neonatalna diskinezija, distonija, hiperrefleksija, hipertonija, neonatalna hipokinezija, somnolenca
	Neznana:	tonično-klonični gibi (nehoteno krčenje mišic), evforija, vrtoglavica, koma, konvulzije
Očesne bolezni	Občasni:	motnje vida
	Neznana:	mioza
Srčne bolezni	Pogosti:	tahikardija
	Občasni:	atrioventrikularni blok, cianoza, bradikardija, motnja srčnega ritma, nenormalen elektrokardiogram, asistolija
	Neznana:	zastoj srca
Žilne bolezni	Pogosti:	hipertenzija, hipotenzija, bledica

	Neznana:	šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti:	neonatalna cianoza
	Občasni:	bronhospazem, hipoventilacija, disfonija, kašelj, kolcanje, motnja dihanja
	Neznana:	zastoj dihanja, apneja, depresija dihanja, pljučni edem, laringospazem
Bolezni prebavil	Pogosti:	navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti:	srbenje
	Pogosti:	sprememba barve kože
	Občasni:	alergijski dermatitis, hiperhidroza, izpuščaj, neonatalni izpuščaj, suha koža
	Neznana:	eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti:	trzanje mišic
	Občasni:	bolečina v hrbtu, neonatalna hipotonija, togost skeletnih mišic (vključno s togostjo stene prsnega koša)
	Neznana:	spazmi mišic
Bolezni sečil	Pogosti:	zastoj urina, inkontinenca urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti:	pireksija
	Občasni:	mrzlica, hipotermija, znižana telesna temperatura, zvišana telesna temperatura, reakcija na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, bolečina

Pediatrična populacija

Pričakovati je, da so pogostnost, vrsta in izraženost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

Preveliko odmerjanje sufentanila se kaže z razširitvijo njegovega farmakološkega delovanja. Odvisno od posameznikove občutljivosti določa klinično sliko predvsem stopnja depresije dihanja, ki sega od bradipneje do apneje.

Zaradi farmakoloških lastnosti sufentanila se lahko depresija dihanja pojavi že v razponu terapevtskih odmerkov (intravensko: > 0,3 mikrograma/kg telesne mase).

Ker se sufentanil uporablja v nadzorovanih pogojih, mora biti ustrezno obvladanje takšnih simptomov zagotovljeno.

Zdravljenje

Če se pojavi hipoventilacija ali apneja, mora bolnik dobiti kisik, dihanje pa mora biti asistirano ali kontrolirano, kot je indicirano. Za obvladanje depresije dihanja je treba uporabiti specifičen antagonist narkotikov, na primer nalokson, kot je indicirano. To pa ne izključuje uporabe drugih, hitrejših protiukrepov. Depresija dihanja lahko traja dlje kot učinek antagonist, zato so lahko potrebni dodatni odmerki antagonist.

Če depresijo dihanja spremlja togost mišic, je za olajšanje asistiranega ali kontroliranega dihanja lahko potreben intravensko uporabljen mišični relaksant (NMBA – neuromuscular blocking agent).

Bolnika je treba natančno opazovati; poskrbeti je treba za vzdrževanje telesne toplote in zadostnega vnosa tekočine. Če je hipotenzija huda ali če traja, je treba upoštevati možnost hipovolemije; če je ta prisotna, jo je treba obvladati z ustreznim parenteralnim dajanjem tekočine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anestetiki, opioidni anestetiki
Oznaka ATC: N01AH03

Sufentanil je zelo močan opioidni analgetik in je specifičen agonist μ -opioidnih receptorjev, ki ima za receptorje μ od 7- do 10-krat večjo afiniteto kot fentanil. Analgetični učinek sufentanila je veliko močnejši od analgetičnega učinka fentanila, hemodinamska stabilnost in dobra oskrba miokarda s kisikom pa se v prisotnosti sufentanila ohranita. Največji učinki so doseženi v nekaj minutah po intravenski uporabi. Farmakološke raziskave kažejo podobno srčno-žilno stabilnost in vzorce pri elektroencefalografiji (EEG) kot pri fentanilu. Imunosupresivnih ali hemolitičnih učinkov ni bilo in zdravilo tudi ni spodbudilo sproščanja histamina. Tako kot drugi opioidi lahko tudi sufentanil povzroči bradikardijo, ker lahko vpliva na centralno vagalno jedro. Sufentanil ne upočasni srčne frekvence, zvišane zaradi pankuronija, ali jo upočasni le delno.

Sufentanil ima pri podganah visok varnostni indeks (LD_{50}/ED_{50} (srednji letalni odmerek/srednji učinkoviti odmerek) za najnižjo stopnjo analgezije), ki je 25.211 in je tako višji, kot ga ima fentanil (277) ali morfin (69,5).

Omejeno kopičenje in hitro izločanje iz zalog omogočata hitro okrevanje. Globina analgezije je odvisna od odmerka in jo je mogoče med operacijo prilagajati, kot je potrebno glede na raven bolečine.

Več različnih učinkov sufentanila (zlasti depresijo dihanja) je mogoče odpraviti z uporabo antagonistov, kot je nalokson.

Pediatrična populacija

Epiduralna uporaba

Po epiduralnem dajanju 0,75 mikrograma/kg sufentanila pri 15 otrocih, starih od 4 do 12 let, se je analgezija povprečno začela po $3,0 \pm 0,3$ minutah in je trajala 198 ± 19 minut.

Epiduralno je za obvladovanje pooperativnih bolečin sufentanil dobilo le malo otrok, starih od 3 mesecev do 1 leta, in sicer v enkratnem bolusnem odmerku 0,25–0,75 mikrograma/kg.

Pri otrocih, starejših od 3 mesecev, je epiduralni bolusni odmerek 0,1 mikrograma/kg sufentanila, ki mu je sledila epiduralna infuzija 0,03–0,3 mikrograma/kg/h v kombinaciji z amidnim lokalnim anestetikom, pri bolnikih po subumbilikalni operaciji zagotovil učinkovito pooperativno analgezijo do 72 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Preučevanje uporabe intravenskih odmerkov od 250 mikrogramov do 1500 mikrogramov sufentanila je v primerih, ko sta bila možna dolgotrajno vzorčenje krvi in merjenje koncentracije v serumu, pokazalo naslednje rezultate:

Razpolovni časi v fazi porazdelitve so bili 2,3–4,5 minute in 35–73 minut, povprečni (razpon) končnega razpolovnega časa izločanja je bil 784 (656–938) minut, volumen porazdelitve v centralnem prostoru 14,2 litra, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 344 litrov in hitrost očistka 917 ml/minuto.

Zaradi metodološke meje detekcije je bil razpolovni čas izločanja po odmerku 250 mikrogramov pomembno krajši (240 minut) kot po odmerkih od 500 mikrogramov do 1500 mikrogramov (10–16 ur).

Razpolovni čas v fazi porazdelitve, ne pa razpolovni čas izločanja, določa hitrost zmanjševanja koncentracije v plazmi iz terapevtskega v subterapevtsko območje. Farmakokinetika sufentanila v preučevanem območju odmerjanja je bila linearna. Učinkovina se biotransformira predvsem v jetrih in tankem črevesu. Skoraj 80 % uporabljenega odmerka se izloči v 24 urah in samo 2 % v nespremenjeni obliki. Vezava sufentanila na beljakovine v plazmi je 92,5-odstotna.

Po epiduralni uporabi od 3 mikrograme do 30 mikrogramov sufentanila pri zdravih prostovoljcih ali porodnicah so bile koncentracije sufentanila zaznane v plazmi zelo majhne. Sufentanil so zaznali tudi v popkovnični krvi.

Največjo koncentracijo v plazmi doseže sufentanil v 10 minutah po epiduralni uporabi; ta največja koncentracija je od 4- do 6-krat manjša kot po intravenski uporabi. Dodatek adrenalina (50–75 mikrogramov) zmanjša začetno hitrost absorpcije sufentanila za 25–50 %.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih podatkov pri otrocih je malo.

Intravenska uporaba

Vezava na beljakovine v plazmi je pri otrocih manjša kot pri odraslih in se s starostjo povečuje. Pri novorojenčkih je na beljakovine vezanega približno 80,5 % sufentanila, pri dojenčkih je ta delež 88,5 %, pri otrocih 91,9 % in pri odraslih 92,5 %.

Po uporabi intravenskega bolusa 10–15 mikrogramov/kg sufentanila pri pediatričnih bolnikih, med operacijo na srcu, je mogoče farmakokinetiko sufentanila opisati s trieksponentno krivuljo, tako kot pri odraslih (preglednica 1). Na telesno maso normalizirani očistek je bil pri dojenčkih in otrocih višji kot pri mladostnikih, ki so imeli očistek primerljiv z očistkom pri odraslih. Pri novorojenčkih je bil očistek pomembno manjši in zelo variabilen (razpon od 1,2 do 8,8 ml/min/kg in ena vrednost izven območja 21,4 ml/min). Novorojenčki imajo večji volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja in daljši razpolovni čas izločanja. Farmakodinamične razlike zaradi razlik v farmakokinetičnih parametrih so lahko večje, če upoštevamo nevezano frakcijo.

Preglednica 1: Povprečni farmakokinetični parametri sufentanila pri otrocih po uporabi 10-15 mikrogramov/kg sufentanila v enkratnem intravenskem bolusu (N = 28).

Starostna skupina	N	Vdss (l/kg) povprečje (± SD)	T1/2β (min) povprečje (± SD)	Cl (ml/kg/min) povprečje (± SD)
Novorojenčki (od 0 do 30 dni)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Dojenčki (od 1 do 23 mesecev)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Otroci (od 3 do 11 let)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Mladostniki (od 13 do 18 let)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = na telesno maso normalizirani očistek, N = število bolnikov, vključenih v analizo, SD = standardni odklon, T1/2β = razpolovni čas izločanja, Vdss = volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja. Navedeni starostni razponi so starostni razponi preučevanih otrok.

Epiduralna uporaba

Po epiduralni uporabi 0,75 mikrograma/kg sufentanila pri 15 otrocih, starih od 4 do 12 let, je bila koncentracija v plazmi 30 minut, 60 minut, 120 minut in 240 minut po injiciranju od 0,08 ± 0,01 ng/ml do 0,10 + 0,01 ng/ml.

Pri 6 otrocih, starih od 5 do 12 let, ki so prejeli bolusno injekcijo 0,6 mikrograma/kg sufentanila in ji je sledila 48-urna kontinuirana epiduralna infuzija 0,08 mikrograma/kg/h sufentanila in 0,2 mg/kg/h bupivakaina, so bile največje koncentracije dosežene približno 20 minut po bolusni injekciji in so segale od izpod meje kvantifikacije (< 0,02 ng/ml) do 0,074 ng/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja in razvoj (zmanjšano plodnost, embriotoksične učinke, fetotoksične učinke, delež neonatalne umrljivosti) so pri podganah in kuncih opažali šele po uporabi odmerkov, toksičnih za samico mater (2,5-kratnik odmerka pri človeku v obdobju od 10 do 30 dni). Poročali niso o nobenih teratogenih učinkih. Objavljenih dolgotrajnih raziskav karcinogenega potenciala sufentanila pri živalih ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
citronska kislina monohidrat (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Sufentaniljev citrat je fizikalno inkompatibilen z diazepamom, lorazepamom, natrijevim fenobarbitalatom, natrijevim fenitoinatom in natrijevim tiopentalatom.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti med uporabo

Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju.

Rok uporabnosti po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost redčenih raztopin med uporabo (glejte poglavje 6.6) sta bili dokazani za 72 ur pri temperaturi od 20 do 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ampule shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Ampula (brezbarvno steklo tipa I)

Sufentanil hameln 5 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje/infundiranje:

Originalno pakiranje s 5 ampulami po 2 ml raztopine
Originalno pakiranje z 10 ampulami po 2 ml raztopine
Originalno pakiranje s 5 ampulami po 10 ml raztopine
Originalno pakiranje z 10 ampulami po 10 ml raztopine

Sufentanil hameln 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje/infundiranje:

Originalno pakiranje s 5 ampulami po 1 ml raztopine
Originalno pakiranje z 10 ampulami po 1 ml raztopine
Originalno pakiranje s 5 ampulami po 5 ml raztopine
Originalno pakiranje z 10 ampulami po 5 ml raztopine
Originalno pakiranje s 5 ampulami po 20 ml raztopine
Originalno pakiranje z 10 ampulami po 20 ml raztopine

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev, nima poškodovanega vsebnika in ne kaže vidnih znakov kvarjenja. Če je opazna katera od teh napak, je treba raztopino zavreči.

Za infundiranje lahko zdravilo mešate z raztopino Ringerjevega laktata, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino NaCl ali 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje. Za epiduralno uporabo lahko zdravilo mešate z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino NaCl in/ali raztopino bupivakaina.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02924/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 7. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 2. 2023