

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sufentanil Kalceks 5 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok
Sufentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sufentanil Kalceks **5 mikrogramov/ml**

1 ml roztoku obsahuje 5 mikrogramov sufentanilu vo forme sufentanílium-dihydrogen-citrátu.
2 ml roztoku obsahujú 10 mikrogramov sufentanilu vo forme sufentanílium-dihydrogen-citrátu.
10 ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov sufentanilu vo forme sufentanílium-dihydrogen-citrátu.

Sufentanil Kalceks **50 mikrogramov/ml**

1 ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov sufentanilu vo forme sufentanílium-dihydrogen-citrátu.
5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov sufentanilu vo forme sufentanílium-dihydrogen-citrátu.
10 ml roztoku obsahuje 500 mikrogramov sufentanilu vo forme sufentanílium-dihydrogen-citrátu.
20 ml roztoku obsahuje 1000 mikrogramov sufentanilu vo forme sufentanílium-dihydrogen-citrátu.

Pomocná látka so známym účinkom

1 ml roztoku obsahuje 3,54 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry, bezfarebný roztok, bez viditeľných častíc.

pH roztoku 3,5-6,0

osmolalita 270-310 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Použitie u dospelých

Intravenózne podanie sufentanilu je indikované na použitie pri anestézii počas všetkých chirurgických zákrokov u pacientov s endotracheálnou intubáciou, ktorí dostávajú mechanickú ventiláciu:

- ako analgetická zložka počas indukcie a udržiavania vyváženej anestézie;
- ako anestetikum na indukciu a udržiavanie anestézie.

Použitie *epidurálneho* podania sufentanilu je indikované ako analgetický doplnok súbežne s epidurálnym podávaním bupivakaínu:

- na tlmenie bolesti v pooperačnom období po veľkom chirurgickom výkone, hrudnej alebo ortopedickej operácii a po cisárskom reze;
- na tlmenie pôrodných bolestí a bolesti pri vaginálnom pôrode.

Použitie u pediatrickej populácie

Intravenózne podaný sufentanil je indikovaný ako analgetikum počas indukcie a/alebo udržiavania vyváženej celkovej anestézie u detí vo veku od 1 mesiaca.

Epidurálne podaný sufentanil je indikovaný u detí vo veku od 1 roka pri nutnosti tlmenia bolesti v pooperačnom období po veľkom chirurgickom výkone, hrudnej alebo ortopedickej operácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Sufentanil majú podávať len anesteziológovia alebo lekári, ktorí sú oboznámení s jeho používaním a účinkami, alebo pod ich kontrolou. Epidurálne podanie musí podávať lekár s primeranými skúsenosťami v technike epidurálnej aplikácie. Pred podaním musí byť overené správne umiestnenie ihly alebo katétra.

V každom prípade sa má dávkovanie stanoviť individuálne v závislosti od veku a telesnej hmotnosti pacienta a od klinickej situácie (klinická diagnóza, súbežné liečba, anestetická procedúra, trvanie a typ chirurgického zákroku). Pre stanovenie doplnkových dávok je nutné vziať do úvahy účinok úvodnej dávky.

Aby sa predišlo riziku bradykardie, bezprostredne pred začiatkom anestézie sa odporúča intravenózna aplikácia malých dávok anticholinergik. Prevenciu nauzey a vracania možno zaistiť podaním antiemetika. V závislosti od rôznych indikácií sú podanie a dávkovanie nasledovné:

Dávkovanie

Intravenózne podanie

- Dávkovanie u dospelých

Ako analgetikum pri vyváženej anestézii vyvolanej a udržiavanej pomocou viacerých anestetík

Úvodná dávka: ako pomalý intravenózný bolus alebo infúzia počas 2-10 minút: 0,5-2 mikrogramy sufentanilu/kg telesnej hmotnosti. Dĺžka účinku závisí od dávky. Trvanie účinku dávky 0,5 mikrogramu sufentanilu/kg telesnej hmotnosti je približne 50 minút.

Udržiavacia dávka: podaná intravenózne pri známkach zoslabenia anestézie: 10-50 mikrogramov sufentanilu (približne 0,15-0,7 mikrogramu/kg telesnej hmotnosti).

Fáza odstavenia: počas tejto fázy sa musí dávka znižovať veľmi pomaly.

Ako anestetikum počas indukcie/udržiavania anestézie

Úvodná dávka: pomalá intravenózna injekcia alebo krátka infúzia počas 2-10 minút: 7-20 mikrogramov sufentanilu/kg telesnej hmotnosti.

Udržiavacia dávka: podaná intravenózne pri známkach zoslabenia anestézie: 25-50 mikrogramov sufentanilu (približne 0,36-0,7 mikrogramu/kg telesnej hmotnosti). Na udržanie kardiovaskulárnej stability počas anestézie zvyčajne postačujú udržiavacie dávky v rozmedzí 25-50 mikrogramov.

Poznámka:

Udržiavacie dávky majú byť individuálne upravené podľa potrieb pacienta a predpokladanej dĺžky operačného výkonu.

- Pediatrická populácia

Deti ≤ 1 mesiac (novorodenci)

Vzhľadom k vysokej variabilite farmakokinetických parametrov u novorodencov nie je možné uviesť žiadne odporúčania pre dávkovanie. Pozri tiež časti 4.4 a 5.2.

Deti > 1 mesiac

U všetkých dávok sa odporúča premedikácia anticholinergikami, ako napr. atropínom, ak nie sú anticholinergiká kontraindikované.

Indukcia anestézie

Sufentanil sa môže podať ako pomalá bolusová injekcia v dávke 0,2-0,5 mikrogramu/kg v priebehu 30 sekúnd alebo dlhšie v kombinácii s látkou indukujúcou anestéziu. Pri veľkých chirurgických zákrokoch (napr. kardiochirurgia) sa môžu podávať dávky až do 1 mikrogramu/kg.

Udržiavanie anestézie u ventilovaných pacientov

Sufentanil sa môže podať ako súčasť vyváženej anestézie. Dávka závisí od dávky súbežne podaného anestetika, typu a trvania chirurgického výkonu. Úvodná dávka 0,3-2 mikrogramy/kg sa podáva ako pomalá bolusová injekcia v priebehu aspoň 30 sekúnd, a ďalej je možné v prípade potreby pridať ďalšie bolusy 0,1-1 mikrogram/kg až do celkovej maximálnej dávky 5 mikrogramov/kg pri operácii srdca.

Poznámka:

Udržiavacie dávky majú byť individuálne upravené podľa potrieb pacienta a predpokladanej dĺžky operačného výkonu. Vzhľadom na vyššiu mieru klírensu u detí môžu byť v tejto skupine pacientov potrebné vyššie dávky alebo podávanie v častejších intervaloch. Sufentanil ako jediné anestetikum podávaný v bolusovej forme neposkytuje spoľahlivú hĺbku anestézie a vyžaduje si prídavné anestetiká.

Epidurálne podanie

- Dávkovanie u dospelých

Epidurálne podanie ako analgetický doplnok k epidurálne podanému bupivakaínu:

Na tlmenie bolesti v pooperačnom období po veľkom chirurgickom výkone, hrudnej alebo ortopedickej operácii a po cisárskom reze

Intraoperačne sa môže epidurálne podať nasycovacia dávka: 10-15 ml bupivakaínu 0,25 % plus 1 mikrogram sufentanilu/ml.

V pooperačnej fáze sa má podať kontinuálna epidurálna infúzia bupivakaínu 0,175 % plus 1 mikrogram sufentanilu/ml ako infúzia na pozadí pre analgéziu s počiatočnou rýchlosťou 5 ml za hodinu a individuálne upravenou udržiavacou rýchlosťou 4-14 ml za hodinu. Na žiadosť pacienta sa majú podať ďalšie bolusové injekcie po 2 ml. Odporúča sa blokovací čas 20 minút.

Na tlmenie pôrodných bolestí a bolesti pri vaginálnom pôrode

Prídavok 10 mikrogramov sufentanilu k epidurálne podávanému bupivakaínu (0,125 % - 0,25 %) predĺži trvanie účinku a zvýši kvalitu analgézie. Ako optimálny sa ukázal injekčný objem 10 ml. Pre lepšie zmiešanie sa má najprv natiahnuť sufentanil a potom bupivakaín v požadovanom pomere.

V prípade potreby možno optimálny celkový objem 10 ml dosiahnuť zriedením 0,9% roztokom chloridu sodného. V prípade potreby možno podať ďalšie dve dávky uvedenej kombinácie. Nesmie sa prekročiť celková dávka 30 mikrogramov sufentanilu.

- Pediatrická populácia

Sufentanil musí deťom podať epidurálne iba anesteziológ špeciálne vyškolený pre detskú epidurálnu anestéziu a pre zvládnutie respiračnej depresie spôsobenej opioidmi. K dispozícii musí byť príslušné zariadenie pre resuscitáciu, vrátane prístrojov na zabezpečenie dýchacích ciest a antagonistov opioidov.

Pediatrickí pacienti musia byť monitorovaní na prejavy respiračnej depresie aspoň 2 hodiny po epidurálnom podaní sufentanilu.

Použitie epidurálnej anestézie sufentanilom u pediatrických pacientov bolo dokumentované iba na malom počte pacientov.

Deti > 1 rok

Jednorazový bolus dávky 0,25-0,75 mikrogramu/kg sufentanilu podaný počas operácie prinesie úľavu od bolesti v rozmedzí 1 až 12 hodín. Trvanie účinnej analgézie je ovplyvnené chirurgickým výkonom a súbežným použitím epidurálnych amidových lokálnych anestetík.

Deti < 1 rok

Bezpečnosť a účinnosť sufentanilu u detí vo veku do 1 roka nebola stanovená (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

V súčasnosti dostupné údaje pre deti staršie ako 3 mesiace sú popísané v časti 5.1, ale nie je možné pre nich odporučiť žiadny dávkovací režim.

Pre novorodencov a dojčatá mladšie ako 3 mesiace nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Špecifické opatrenia pri dávkovaní

U starších alebo oslabených pacientov sú spravidla potrebné nižšie dávky. Eliminačný polčas sufentanilu nie je u starších pacientov predĺžený, ale existuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych porúch. Navrhovaná celková dávka sa má starostlivo titrovať u pacientov s niektorou z nasledujúcich porúch: nekompenzovaná hypotyreóza, pľúcne ochorenie, najmä ak je znížená vitálna kapacita, obezita a alkoholizmus. U týchto pacientov sa rovnako odporúča predĺžené pooperačné sledovanie.

Pri hepatálnej a/alebo renálnej nedostatočnosti je potrebné zvážiť možnosť zníženej eliminácie a primerane znížiť dávku.

Pacienti dostávajúci chronickú opiátovú liečbu alebo s anamnézou zneužívania opioidov môžu potrebovať vyššie dávky.

Dĺžka používania závisí od predpokladaného času operácie.

Trvanie epidurálneho podávania závisí od klinického vývoja. Dostatočné klinické údaje s ohľadom na použitie dlhšie ako päť pooperačných dní nie sú k dispozícii.

Spôsob podávania

Intravenózne alebo epidurálne použitie.

Sufentanil sa môže podávať ako jednorazová dávka alebo v opakovaných dávkach.

Treba sa vyhnúť podávaniu rýchlych bolusových injekcií. Ak sa podáva v kombinácii so sedatívom, obe liečivá sa majú podávať v samostatných injekčných striekačkách.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné opioidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Poruchy, pri ktorých je potrebné vyvarovať sa depresie dýchacieho centra.
- Akútna hepatálna porfýria.
- Súbežné použitie inhibítorov MAO alebo ich použitie počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5).
- Súbežná liečba zmiešanými agonistami a antagonistami morfinu (napr. nalbufin, buprenorfin, pentazocín).
- Intravenózne použitie pri pôrode alebo pred podviazaním pupočnej šnúry novorodenca pri cisárskom reze.
- Pri epidurálnom podaní sufentanilu sa musia zohľadniť všeobecné kontraindikácie súvisiace s regionálnou anestéziou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ako u ostatných silných účinných opioidov, úroveň respiračnej depresie závisí od podanej dávky a môže byť odvrátená špecifickým antagonistom opioidov (naloxón), niekedy je však potrebné jeho opakované podanie, pretože respiračná depresia môže presahovať dĺžku účinku opioidného

antagonistu. Hlboká analgézia je sprevádzaná výraznou respiračnou depresiou. To môže pretrvávajúť do pooperačného obdobia, a ak sa sufentanil podá intravenózne, môže sa dokonca prejavovať znovu. Pacienti majú byť preto starostlivo sledovaní. K dispozícii musí byť resuscitačné vybavenie a antagonisty opioidov. Hyperventilácia v priebehu anestézie môže zhoršiť pacientovu odpoveď na CO₂ a ovplyvniť dychové funkcie v pooperačnom období.

Riziko plynúce zo súbežného použitia so sedatívnymi liekmi ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky

Súbežné použitie Sufentanilu Kalceks a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, môže mať za následok sedáciu, útlm dýchania, kómu a smrť. Kvôli týmto rizikám má byť súbežné predpisovanie týchto sedatívnych liekov vyhradené pacientom, pre ktorých nie sú alternatívne možnosti liečby. V prípade, že sa lekár rozhodne predpisovať Sufentanil Kalceks súbežne so sedatívnymi liekmi, má byť použitá najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní vzhľadom k prejavom a príznakom respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Porucha tolerovania a užívania opioidov (návykovosť a závislosť)

Pri opakovanom podaní opioidov môže vzniknúť porucha tolerancie, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (opioid use disorder, OUD).

Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie lieku Sufentanil Kalceks môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s poruchami užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu) v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. závažnou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

U pacientov sa bude vyžadovať sledovanie prejavov vyhľadávania návykovej látky (napr. príliš skorá žiadosť o doplnenie). To zahŕňa kontrolu súbežne používaných opioidov a psychoaktívnych látok (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD sa má zväziť konzultácia so špecialistom na závislosti.

Prerušenie liečby a abstinenčný syndróm

Opakované podávanie v krátkodobých intervaloch počas dlhšieho obdobia môže viesť k vzniku abstinenčného syndrómu po vysadení liečby. K príznakom po vysadení lieku Sufentanil Kalceks patrí tachykardia, hypertenzia a agitácia, ktoré boli hlásené zriedkavo po náhlom vysadení, najmä po dlhodobom podávaní dlhšom ako 3 dni. V hlásených prípadoch bolo prínosom opätovné nasadenie a zníženie dávky infúzie. Použitie lieku Sufentanil Kalceks u mechanicky ventilovaných pacientov s intenzívnou starostlivosťou sa neodporúča pri liečbe dlhšej ako 3 dni.

Uvádzajú sa nasledujúce odporúčania:

- Dávka sufentanilu nemá byť vyššia, ako je potrebné.
- Pomalé znižovanie dávky v priebehu niekoľkých dní.
- V prípade potreby podať klonidín na potlačenie abstinenčných príznakov.

Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania počas spánku vrátane centrálného spánkového apnoe (central sleep apnoe, CSA) a spánkovej hypoxémie. Užívanie opioidov zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti od dávky. U pacientov, u ktorých sa vyskytne CSA, sa má zväziť zníženie celkovej dávky opioidov.

Hyperalgézia vyvolaná opioidmi

Tak ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti ako odpovede na zvýšenú dávku sufentanilu je potrebné myslieť na možnosť hyperalgézie vyvolanej opioidmi. Môže sa indikovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby sufentanilom alebo kontrola liečby.

Gastrointestinálne účinky

Sufentanil ako agonista μ -opioidných receptorov môže spomaliť gastrointestinálnu motilitu. Preto sa má Sufentanil Kalceks používať s opatrnosťou v prípade pacientov s rizikom výskytu ilea. Sufentanil ako agonista μ -opioidných receptorov môže spôsobiť spazmus Oddiho zvierača. Preto sa má Sufentanil Kalceks používať s opatrnosťou v prípade pacientov s ochorením žlčových ciest vrátane akútnej pankreatitídy.

Iné

Intravenózne podanie sufentanilu sa má používať len u pacientov s endotracheálnou intubáciou napojených na mechanickú ventiláciu.

Pri epidurálnom podaní si zvýšenú pozornosť vyžaduje respiračná depresia alebo pokles dychových funkcií a prítomnosť fetálneho distress syndrómu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní najmenej jednu hodinu po každej dávke kvôli možnosti výskytu respiračnej depresie.

U pacientov so zmenenou mozgovou cievnu reaktivitou je potrebné sa vyvarovať rýchleho podaniu bolusových injekcií opioidov; u týchto pacientov niekedy prechodný pokles stredného arteriálneho tlaku sprevádza krátkodobé zníženie mozgového perfúzneho tlaku.

U starších alebo oslabených pacientov sa odporúča znížiť dávkovanie. Opatrná titrácia opioidov je potrebná u pacientov s niektorým z ďalej uvedených stavov: nekorigovaný hypotyreoidizmus, pľúcne ochorenie, znížená respiračná rezerva, alkoholizmus, porucha funkcie pečene alebo obličiek. U týchto pacientov je rovnako nevyhnutné predĺžené pooperačné sledovanie.

Očakáva sa, že novorodenci budú obzvlášť citliví na respiračné depresívne účinky sufentanilu, rovnako ako je to pri iných opioidoch. U dojčiat boli hlásené len obmedzené údaje o sufentanile po intravenóznom podaní. Vzhľadom k vysokej variabilite farmakokinetických parametrov u novorodencov existuje riziko predávkovania alebo poddávkovania intravenóznym sufentanilom v novorodeneckom období. Pozri tiež časti 4.2 a 5.2. Bezpečnosť a účinnosť epidurálne podaného sufentanilu u detí do 1 roku doteraz nebola stanovená (pozri tiež časti 4.2 a 5.1). Preto musí byť pred použitím sufentanilu u novorodencov a dojčiat starostlivo vyhodnotený pomer prínosu a rizika.

Môže dôjsť k neepileptickým (myo)klonickým pohybom.

Môže dôjsť k indukcii svalovej stuhnutosti, ktorá môže tiež zahŕňať dýchacie svaly hrudníka. Tomu je možné zabrániť nasledujúcimi opatreniami: pomalá i.v. injekcia (nízke dávky sú zvyčajne postačujúce), premedikácia benzodiazepínmi a použitie myorelaxancií.

Myasténia gravis: Sufentanil môže po i.v. podaní spôsobiť svalovú stuhnutosť, indikujúcu použitie myorelaxancií. Preto sa sufentanil nemá podávať pacientom s myasténiou gravis, pretože použitie myorelaxancií je u týchto pacientov nevhodné.

Pokiaľ pacientovi nebola podaná dostatočná dávka anticholinergík, alebo ak sa sufentanil kombinuje s nevagolytickými myorelaxanciami, môže sa vyskytnúť bradykardia a prípadne zastavenie srdca. Bradykardiu možno liečiť atropínom.

Tachykardické účinky spôsobené podaním pankurónia môžu prevyšovať indukovanú bradykardiu.

Opioidy môžu spôsobiť hypotenziu, najmä u hypovolemických pacientov. Na udržanie stabilného arteriálneho tlaku majú byť prijaté vhodné opatrenia.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 3,54 mg sodíka v jednom ml roztoku, čo zodpovedá 0,18 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba zmiešanými agonistami a antagonistami morfinu (napr. nalbufin, buprenorfin, pentazocín) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Sérotonínergické lieky vrátane inhibítorov monoaminoxidázy (MAO)

Súbežné podávanie sufentanilu so serotonínergickými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) alebo inhibítory spätného vychytávania serotonínu a norepinefrínu (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI) alebo inhibítory monoaminoxidázy (Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI), môžu zvýšiť riziko serotonínového syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav. Inhibítory monoaminoxidázy sa nesmú užívať 2 týždne pred podaním alebo v rovnaký čas, ako je podávaný sufentanil (pozri časť 4.3).

Gabapentinoidy

Súbežné používanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentín a pregabalín) zvyšuje riziko výskytu predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a úmrtia.

Sedatívne lieky, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné používanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na centrálny nervový systém (CNS). Dávka a dĺžka súbežného použitia sa majú obmedziť (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie benzodiazepínov môže viesť k zníženiu krvného tlaku.

Iné lieky s tlmiacim účinkom na centrálny nervový systém (CNS)

Lieky ako sú barbituráty, opioidy, neuroleptiká, celkové anestetiká a ďalšie neselektívne látky tlmiace CNS (napr. alkohol) môžu potenciováť respiračnú depresiu opioidov.

Ak pacienti dostávajú iné lieky tlmiace CNS, potrebná dávka sufentanilu môže byť nižšia ako obvykle. Súbežné použitie so sufentanilom u spontánne dýchajúcich pacientov môže zvyšovať riziko respiračnej depresie, hlbkej sedácie, kómy a smrti.

Účinok sufentanilu na iné lieky

Po podaní sufentanilu sa má znížiť dávka iných látok tlmiacich CNS. Je to obzvlášť dôležité po operácii, pretože hlboká anestézia je spojená s významnou respiračnou depresiou, ktorá môže v pooperačnom období pretrvávajúť alebo sa vracáť. Podanie liekov tlmiacich CNS, ako benzodiazepín, môže počas tohto obdobia neúmerne zvýšiť riziko respiračnej depresie (pozri vyššie).

Inhibítory cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4)

Sufentanil je metabolizovaný predovšetkým enzýmami ľudského cytochrómu P450 3A4. Napriek tomu nebola pozorovaná *in vivo* inhibícia jeho účinkov erytromycínom (známy inhibítor enzýmov cytochrómu P450 3A4). Hoci chýbajú klinické údaje, výsledky štúdií *in vitro* naznačujú, že ďalšie silné inhibítory enzýmov cytochrómu P450 3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) môžu inhibovať metabolizmus sufentanilu. Tým by sa mohlo zvýšiť riziko predĺženej alebo oneskorenej respiračnej depresie. Súbežné použitie týchto liekov vyžaduje špeciálnu starostlivosť a sledovanie pacienta, obzvlášť môže byť potrebné zníženie dávky sufentanilu.

Ak sa súbežne podávajú vysoké dávky sufentanilu a oxidu dusného, môže dôjsť k zníženiu krvného tlaku, srdcovej frekvencie a srdcového výdaja.

Súbežné podávanie sufentanilu a vekurónia alebo suxametónia môže mať za následok vyvolanie bradykardie, najmä ak je pulz už nízky (napr. u pacientov užívajúcich blokátory vápnikových kanálov alebo β -blokátory). Je preto vhodné primerane znížiť dávku jedného alebo oboch liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť intravenózne podaného sufentanilu gravidným ženám nebola stanovená, aj keď štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky. Rovnako ako pri ostatných liekoch je potrebné zhodnotiť prínos liečby v porovnaní s prípadných rizikom pre pacienta.

Sufentanil rýchlo prechádza do placenty a koncentrácia stúpa lineárne vzhľadom na zvýšenú koncentráciu u matky. Pomer koncentrácie v pupočníkovej žile k materskej venóznej koncentrácii je 0,81.

Intravenózne použitie pri pôrode alebo pred podviazaním pupočnej šnúry pri cisárskom reze je kontraindikované vzhľadom na možnosť útlmu dýchania novorodenca. To je v protiklade s epidurálnym použitím pri pôrode.

Kontrolované klinické štúdie zamerané na priebeh pôrodu preukázali, že sufentanil pridaný k epidurálne podanému bupivakaínu v celkovej dávke až do 30 mikrogramov, nemá nežiaduce účinky na matku alebo novorodenca. Po epidurálnom podaní celkovej dávky nepresahujúcej 30 mikrogramov boli v pupočníkovej žile zistené priemerné plazmatické koncentrácie 0,016 nanogramu/ml. Pre dieťa je potrebné mať vždy k dispozícii antidotum.

Dojčenie

Sufentanil sa vylučuje do materského mlieka. Je potrebné rozhodnúť, či ukončiť dojčenie, alebo prerušiť/zdržať sa liečby sufentanilom, pričom sa zohľadní prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. Dojčenie možno obnoviť 24 hodín po poslednom použití sufentanilu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch sufentanilu na fertilitu. Štúdie na potkanoch odhalili zníženú plodnosť a zvýšenú embryonálnu úmrtnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sufentanil Kalceks má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti nemajú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ od podania sufentanilu neuplynula dostatočne dlhá doba. Pacient nemá byť prepustený domov bez sprievodu a má byť upozornený, aby sa vyvaroval konzumácie alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť sufentanilu bola hodnotená u 650 pacientov liečených sufentanilom, ktorí sa zúčastnili 6 klinických skúšaní. Z nich sa 78 pacientov zúčastnilo 2 skúšaní, v ktorých sa podával sufentanil intravenózne ako anestetikum pre navodenie a udržiavanie anestézie pri veľkých chirurgických zákrokoch (koronárny arteriálny bypass alebo operácia na „otvorenom“ srdci). Zvyšných 572 pacientov sa zúčastnilo 4 skúšaní, kde bol sufentanil podávaný epidurálne ako pooperačné analgetikum alebo ako analgetický doplnok k epidurálne podávanému bupivakaínu počas pôrodných bolestí a vaginálneho pôrodu. Títo pacienti dostali najmenej jednu dávku sufentanilu a boli zisťované údaje ohľadom bezpečnosti. Na základe súhrnných údajov o bezpečnosti z týchto klinických skúšaní boli najčastejšie hlásené ($\geq 5\%$ výskyt) nežiaduce reakcie: sedácia (19,5 %), pruritus (15,2 %), nauzea (9,8 %) a vracanie (5,7 %).

V nasledujúcej tabuľke (Tabuľka 1) sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pri použití sufentanilu v klinických skúšaní alebo po uvedení lieku na trh, vrátane vyššie uvedených. Kategórie frekvencií sú určené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce účinky

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Menej časté	Rinitída
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersensitivita
	Neznáme	Anafylaktický šok, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia
Psychické poruchy	Menej časté	Apatia, nervozita

Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Sedácia
	Časté	Neonatálny tremor, závrat, bolesť hlavy
	Menej časté	Intraoperačné svalové pohyby, ataxia, neonatálna dyskinéza, dystónia, hyperreflexia, hypertónia, neonatálna hypokinéza, somnolencia
	Neznáme	Tonicko-klonické pohyby (mimovoľné svalové kontrakcie), eufória, vertigo, kóma, krče
Poruchy oka	Menej časté	Poruchy videnia
	Neznáme	Mióza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Atrioventrikulárna blokáda, cyanóza, bradykardia, arytmia, abnormálny elektrokardiogram, asystólia
	Neznáme	Zastavenie srdca
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia, hypotenzia, bledosť
	Neznáme	Šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Neonatálna cyanóza
	Menej časté	Bronchospazmus, hypoventilácia, dysfónia, kašeľ, štikútanie, porucha dýchania
	Neznáme	Zastavenie dýchania, apnoe, respiračná depresia, pľúcny edém, laryngospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus
	Časté	Zmena sfarbenia kože
	Menej časté	Alergická dermatitída, hyperhidróza, vyrážka, neonatálna vyrážka, suchá pokožka
	Neznáme	Erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Svalové záškľby
	Menej časté	Bolesť chrbta, neonatálna hypotónia, rigidita kostrového svalstva (vrátane rigidity steny hrudníka)
	Neznáme	Svalové krče
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Retencia moču, inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Horúčka
	Menej časté	Zimnica, hypotermia, zníženie telesnej teploty, zvýšenie telesnej teploty, reakcia v mieste podania, bolesť v mieste podania, bolesť

Pediatrická populácia

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov u detí sú rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Predávkovanie sufentanilom sa prejaví ako predĺženie jeho farmakologických účinkov. V závislosti od individuálnej citlivosti je klinický obraz určený najmä stupňom respiračnej depresie, ktorá sa môže prejaviť od bradypnoe po apnoe.

Vzhľadom na farmakologické vlastnosti sufentanilu sa táto respiračná depresia môže vyskytnúť už v terapeutických rozsahoch dávok (i.v.: > 0,3 mikrogramu/kg telesnej hmotnosti).

Keďže sa sufentanil podáva za kontrolovaných podmienok, má byť zaistené primerané zvládnutie týchto príznakov.

Liečba

V prípade hypoventilácie alebo apnoe sa vyžaduje podanie kyslíka a asistované alebo riadené dýchanie. Špecifický opioidný antagonist, ako je naloxón, môže byť použitý pre kontrolu respiračnej depresie. Súčasne majú byť prijaté okamžité protiopatrenia. Trvanie respiračnej depresie môže trvať dlhšie ako trvanie antagonistického účinku; čo si vyžaduje podanie ďalšej dávky.

Ak je útlm dýchania sprevádzaný svalovou rigiditou, je potrebné podať intravenózne neuromuskulárne blokátory na uľahčenie asistovaného alebo riadeného dýchania.

Pacient má byť starostlivo sledovaný, musí sa udržiavať jeho telesná teplota a zabezpečiť adekvátny príjem tekutín. Ak je hypotenzia závažná alebo ak pretrváva, je potrebné vziať do úvahy možnosť hypovolémie, a ak je už prítomná, je nutné podanie vhodných parenterálnych roztokov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetiká, opioidné anestetiká, ATC kód: N01AH03

Sufentanil, vysoko účinné opioidné analgetikum, je špecifický μ -agonista so 7-10-krát vyššou afinitou k μ -receptorom v porovnaní s fentanylom. Sufentanil má oveľa silnejší analgetický účinok ako fentanyl, pričom v prítomnosti sufentanilu je zachovaná hemodynamická stabilita a dobrý prísun kyslíka do myokardu. Maximálny účinok sa dosiahne v priebehu niekoľkých minút po intravenóznom podaní. Farmakologické výskumy uvádzajú kardiovaskulárnu stabilitu a vzorce EEG podobné vzorcom pre fentanyl. Neboli zistené žiadne imunosupresívne ani hemolytické účinky, ani nebolo stimulované uvoľňovanie histamínu. Rovnako ako v prípade iných opioidov, sufentanil môže spôsobiť bradykardiu prostredníctvom možných účinkov na centrálnu vagálne jadro. Zvýšenie srdcovej frekvencie vyvolané pankuróniom sufentanil neznižuje alebo len čiastočne.

Sufentanil má u potkanov široký bezpečnostný index (LD_{50}/ED_{50} pre najnižší stupeň analgézie); index s hodnotou 25 211 je vyšší ako pre fentanyl (277) alebo morfin (69,5).

Obmedzená kumulácia a rýchla eliminácia z tkanív umožňuje rýchly návrat do normálu. Hĺbka analgézie závisí od dávky a môže byť regulovaná podľa intenzity bolesti pri chirurgickom zákroku.

Niekoľko účinkov sufentanilu (najmä útlm dýchania) je možné zrušiť podaním antagonistu, ako je naloxón.

Pediatrická populácia

Epidurálne podanie

Priemerný nástup analgézie bolo $3,0 \pm 0,3$ minút a priemerné trvanie 198 ± 19 minút po epidurálnom podaní 0,75 mikrogramu/kg sufentanilu u 15 detí vo veku od 4 až do 12 rokov.

Pre pooperačnú kontrolu bolesti bol epidurálny sufentanil podávaný len obmedzenému počtu detí vo veku od 3 mesiacov do 1 roka ako jednorazová bolusová dávka 0,25-0,75 mikrogramu/kg.

Epidurálna bolusová dávka 0,1 mikrogramu/kg sufentanilu nasledovaná epidurálnou infúziou 0,03-0,3 mikrogramu/kg/h a kombinovaná s amidovým lokálnym anestetikom u detí vo veku od 3 mesiacov poskytla účinnú pooperačnú analgéziu po dobu až 72 hodín u pacientov po subumbilikálnej operácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po epidurálnom podaní sa maximálna plazmatická koncentrácia dosiahla do 10 minút a je 4-6-krát nižšia ako koncentrácia v plazme po intravenóznom podaní. Súčasné podávanie epinefrínu (50-75 mikrogramov) ďalej znižuje počiatočnú rýchlosť absorpcie o 25-50 %.

Distribúcia

Výsledky vyšetrení s použitím intravenózných dávok 250-1500 mikrogramov sufentanilu, pri ktorých bol odber krvi a meranie sérových koncentrácií možné počas dlhšieho obdobia, boli nasledujúce: polčas v distribučnej fáze 2,3-4,5 minút a 35-73 minút, distribučný objem v centrálnom kompartmente (V_c) 14,2 litrov, distribučný objem v ustálenom stave ($V_{d_{ss}}$) 344 litrov. V dôsledku limitu metodologickej detekcie bol eliminačný polčas po dávke 250 mikrogramov významne kratší (240 minút) než po dávke 500-1500 mikrogramov (10-16 hodín). Polčas rozpadu v distribučnej fáze skôr než polčas eliminácie je určujúcim faktorom rýchlosti poklesu plazmatických koncentrácií z terapeutického na subterapeutický rozsah.

Sufentanil vykazoval lineárnu farmakokinetiku v skúmanom rozsahu dávkovania. Väzba sufentanilu na plazmatické proteíny je 92,5 %.

Biotransformácia

Biotransformácia liečiva nastáva primárne v pečeni a tenkom čreve. Sufentanil sa metabolizuje prevažne enzýmom cytochrómu P450 3A4.

Eliminácia

Priemerný polčas konečnej eliminácie bol 784 (656-938) minút. Eliminačný polčas po dávke 250 mikrogramov bol významne kratší (240 minút) ako po dávke 1500 mikrogramov. Plazmatický klírens je 917 ml/min. Takmer 80 % podanej dávky sa eliminovalo počas 24 hodín, pričom iba 2 % vo forme nezmeneného liečiva.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Distribučný objem je mierne zvýšený a celkový klírens je mierne nižší u pacientov s cirhózou ako u kontrolných pacientov. To vedie k významnému predĺženiu polčasu rozpadu približne o 30 %, čo často vyžaduje dlhšie pooperačné sledovanie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Distribučný objem v rovnovážnom stave, celkový klírens a terminálny polčas eliminácie u pacientov na dialýze alebo podstupujúcich transplantáciu obličiek sa nelíšia od zdravých kontrol. Voľná frakcia sufentanilu v tejto skupine sa nelíši od zdravých pacientov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické informácie u detí sú obmedzené.

Intravenózne podanie

Väzba na plazmatické proteíny je u detí nižšia ako u dospelých a zvyšuje sa s vekom. U novorodencov je sufentanil približne z 80,5 % viazaný na bielkoviny v porovnaní s 88,5 % u dojčiat, 91,9 % u detí a 92,5 % u dospelých.

Po podaní intravenózne dávky bolusu sufentanilu v dávke 10-15 mikrogramov/kg u pediatrických pacientov podstupujúcich kardiologickú operáciu môže byť farmakokinetika sufentanilu popísaná triexponenciálnou krivkou ako u dospelých (Tabuľka 2). Bolo preukázané, že klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť bol u dojčiat a detí vyšší v porovnaní s dospievajúcimi, ktorých klírens bol porovnateľný s hodnotami u dospelých. U novorodencov bol klírens významne znížený a vykazoval vysokú variabilitu (rozmedzie 1,2 až 8,8 ml/min/kg a jednu odľahlú hodnotu 21,4 ml/min/kg). Bolo preukázané, že novorodenci majú väčší distribučný objem v rovnovážnom stave a predĺžený polčas eliminácie. Farmakodynamické rozdiely spôsobené rozdielmi vo farmakokinetických parametroch môžu byť väčšie, ak sa berie do úvahy neviazaná frakcia.

Tabuľka 2 Priemerné farmakokinetické parametre u detí po podaní 10-15 mikrogramov/kg sufentanilu ako jednorazový intravenózný bolus (N = 28)

Veková skupina	N	Vd _{ss} (l/kg) Priemer (± SD)	T _{1/2β} (min) Priemer (± SD)	Cl (ml/kg/min) Priemer (± SD)
Novorodenci (0 až 30 dní)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Dojčatá (1 až 23 mesiacov)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Deti (3 až 11 rokov)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Dospievajúci (13 až 18 rokov)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = klírens upravený na telesnú hmotnosť; N = počet pacientov zahrnutých do analýzy;
SD = smerodajná odchýlka; T_{1/2β} = eliminačný polčas; Vd_{ss} = distribučný objem v rovnovážnom stave.
Uvedené vekové rozmedzie je u sledovaných detí.

Epidurálne podanie

Po epidurálnom podaní 0,75 mikrogramu/kg sufentanilu u 15 detí vo veku od 4 až do 12 rokov boli plazmatické hladiny 30, 60, 120 a 240 minút po injekcii v rozmedzí od 0,08 ± 0,01 do 0,10 + 0,01 nanogramu/ml.

U 6 detí vo veku 5 až 12 rokov, ktorým bola podaná dávka 0,6 mikrogramu/kg sufentanilu bolusovou injekciou nasledovaná nepretržitou epidurálnou infúziou obsahujúcou 0,08 mikrogramu/kg/hodinu sufentanilu a 0,2 mg/kg/h bupivakáinu počas 48 hodín, boli dosiahnuté maximálne koncentrácie približne 20 minút po injekcii bolusu a boli v rozmedzí od nemerateľných (< 0,02 nanogramu/ml) až do 0,074 nanogramu/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky na reprodukciu (znížená plodnosť, embryotoxické účinky, fetotoxické účinky, miera novorodeneckej úmrtnosti) sa u potkanov a králikov pozorovali až po podaní dávok, ktoré boli toxické pre materské zvieratá (2,5-násobok dávky pre ľudí počas 10-30 dní). Neboli hlásené žiadne teratogénne účinky. Dlhodobé štúdie karcinogénneho potenciálu sufentanilu u zvierat neboli publikované.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
monohydrát kyseliny citrónovej (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení ampulky

Po otvorení sa má liek použiť okamžite.

Čas použiteľnosti po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 72 hodín pri 20-25 °C a pri 2-8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má zriedený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a normálne čas použitia by nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2-8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po otvorení ampulky a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml, 5 ml, 10 ml alebo 20 ml ampulky z bezfarebného skla typu I s bodom zlomu. Ampulky sú uložené vo vložkách. Vložky sú balené do škatuliek.

Veľkosti balení:

Sufentanil Kalceks **5 mikrogramov/ml**

5 alebo 10 ampuliek po 2 ml

5 alebo 10 ampuliek po 10 ml

Sufentanil Kalceks **50 mikrogramov/ml**

5 alebo 10 ampuliek po 5 ml

5 alebo 10 ampuliek po 10 ml

5 alebo 10 ampuliek po 20 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Pred podaním je potrebné liek vizuálne skontrolovať. Liek sa nesmie použiť pri zistení akýchkoľvek viditeľných známkov poškodenia (napr. častice alebo zmena farby).

Môže byť zriedený:

- s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %);
- s injekčným roztokom glukózy 50 mg/ml (5 %);
- s Ringerovým roztokom;
- s Ringerovým roztokom s mliečnanom.

Na epidurálne použitie sa môže liek zmiešať s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a/alebo s roztokom bupivakaínu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Sufentanil Kalceks 5 mikrogramov/ml: 65/0096/23-S

Sufentanil Kalceks 50 mikrogramov/ml: 65/0097/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023