

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SOFENTIL 5 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok
SOFENTIL 50 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

SOFENTIL 5 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok
Jeden ml roztoku obsahuje sufentanil 5 mikrogramov ako sufentanil citrát.

SOFENTIL 50 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok
Jeden ml roztoku obsahuje sufentanil 50 mikrogramov ako sufentanil citrát.

Pomocné látky so známym účinkom: hydroxid sodný a chlorid sodný
Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 0,39 mmol sodíka (9 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok
Roztok je čirý a bezfarebný, bez viditeľných častíc, pH 4,0 – 6,0 a osmolalita je 250 – 310 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Kombinovaná anestézia a analgézia.

Epidurálna analgézia pri liečbe pooperačnej bolesti.

Analgetický doplnok spoločne s epidurálnym podaním bupivakaínu počas pôrodných bolestí a vaginálneho pôrodu.

Pediatrická populácia

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí

Kombinovaná anestézia a analgézia:

Analgézia: 0,5 – 5 mikrogramov/kg i.v.

Anestézia: 25 – 50 mikrogramov/kg i.v.

Epidurálna analgézia pri liečbe pooperačnej bolesti: 25 – 50 mikrogramov

Analgetický doplnok pri pôrode: 5 – 20 mikrogramov epidurálne.

Intravenózne podanie

Aby sa predišlo bradykardii, odporúča sa tesne pred úvodom do anestézy podať intravenózne malú dávku anticholinergika (pozri časť 4.4).

Epidurálne podanie

Pred injekčným podaním lieku SOFENTIL musí byť overené správne umiestnenie ihly alebo katétra v epidurálnom priestore.

Pediatrická populácia

Intravenózne podanie

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), pokiaľ nie sú anticholinergiká kontraindikované.

Indukcia anestézie

SOFENTIL možno podať ako pomalý bolus v dávke 0,2 – 0,5 mikrogramov/kg v priebehu 30 sekúnd alebo dlhšie v kombinácii s látkou indukujúcou anestéziu. Pre väčšie výkony (napr. operácie srdca) možno podať dávky až do 1 mikrogramu/kg.

Udržiavanie anestézie u ventilovaných pacientov

SOFENTIL možno podať ako súčasť vyváženej anestézie. Dávka závisí od dávky súčasne podaného anestetika, typu a trvania chirurgického výkonu. Počiatočná dávka 0,3 – 2 mikrogramy/kg sa podáva ako pomalý bolus 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.

Epidurálne podanie

SOFENTIL môže epidurálne deťom podať iba anestéziológ 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. Pediatrických pacientov je potrebné monitorovať na prejavy respiračnej depresie aspoň 2 hodiny po epidurálnom podaní lieku SOFENTIL. Použitie epidurálnej anestézie pomocou sufentanilu u detských pacientov bolo dokumentované iba na malom počte pacientov.

Deti < 1 rok

Bezpečnosť a účinnosť sufentanilu u detí vo veku do 1 roka ešte 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 ne odporučiť žiadny dávkovací režim.

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

Deti > 1 rok

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

Starší pacienti (65 rokov a viac) a oslabení pacienti

Rovnako ako u ostatných opioidov majú byť dávky u starších osôb a oslabených pacientov znížené.

Plánovaná celková dávka má byť starostlivo titrovaná u pacientov s niektorou z nasledujúcich porúch:

- Nekompenzovaná hypotyreóza
- Pľúcne poruchy, najmä ak je vitálna kapacita znížená
- Alkoholizmus alebo hepatálna a renálna nedostatočnosť (pozri tiež časť 4.4).

Ďalej sa odporúča predĺžené pooperačné sledovanie týchto pacientov.

Pacienti dlhodobo liečení opioidmi alebo s anamnézou zneužívania opiátov môžu vyžadovať vyššie dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Intravenózne podávanie pri pôrode alebo pred podviazaním pupočnej šnúry novorodenca počas cisárskeho rezu sa neodporúča vzhľadom na možnosť respiračnej depresie novorodenca. Naopak, epidurálne podávanie sufentanilu pri pôrode neovplyvňuje stav matky alebo novorodenca až do dávok 30 µg (pozri časť 4.4. a 4.6).
- Nadmerná bronchiálna sekrécia
- Útlm dýchania v dôsledku iných liekov
- Ochorenia, pri ktorých je potrebné sa vyvarovať depresii dýchacieho centra

Rovnako ako u iných opioidov podaných epidurálne, sufentanil nemá byť podávaný v prítomnosti:

- závažného krvácania alebo šoku
- septikémie
- infekcie v mieste aplikácie
- porúch hemostázy ako je trombocytopenia a koagulopatia
- pri antikoagulačnej liečbe alebo pri súčasnej terapii ďalšími liekmi alebo pri stavoch, ktoré by mohli byť kontraindikáciou epidurálneho podania

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intravenózne podávanie sufentanilu majú vykonávať len skúsení anesteziológovia v nemocniciach alebo iných inštitúciách so zariadeniami pre endotracheálnu intubáciu a mechanickú ventiláciu.

Životné funkcie pacienta je potrebné pravidelne monitorovať. To zahŕňa aj pooperačnú fázu.

Hyperalgézia vyvolaná opioidmi

Podobne ako pri iných opioidoch, v prípade nedostatočnej kontroly bolesti ako odpovede na zvýšenú dávku sufentanilu je potrebné zvážiť možnosť opioidmi indukovanej hyperalgézie. Môže byť indikované zníženie dávky alebo prerušenie liečby sufentanilom alebo prehodnotenie liečby.

Zhodne s ostatnými silne účinnými opioidmi

Úroveň respiračnej depresie závisí od podanej dávky a môže byť odvrátená špecifickým antagonistom opioidov. Keďže respiračná depresia môže trvať dlhšie ako účinok opioidného antagonistu, je potrebné pacienta sledovať a môže byť nutné podať ďalšiu dávku špecifického opioidného antagonistu.

Hlboká anestézia je sprevádzaná výraznou respiračnou depresiou a stratou vedomia, ktoré môžu pretrvávať alebo sa vrátiť v pooperačnom období.

Hyperventilácia počas anestézie môže zmeniť pacientovu odpoveď na CO₂, čo môže zapríčiniť zníženie oxygenáciu v období po anestézii.

Riziko oneskorenej respiračnej depresie treba vždy vziať do úvahy a pacient musí zostať pod náležitým dohľadom. K dispozícii musí byť resuscitačné vybavenie a antagonisty opioidov.

Riziko plynúce zo súčasného užívania so sedatívnymi liekmi ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky

Súčasné užívanie sufentanilu 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 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).

Všeobecne sa odporúča prerušiť podávanie inhibítorov MAO dva týždne pred anestéziou alebo chirurgickými zákrokmi.

Môže dôjsť k svalovej stuhnutosťi a tá môže viesť k útlmu dýchania. Tomu je možné zabrániť pomalou i.v. injekciou (nízke dávky sú zvyčajne postačujúce), premedikáciou benzodiazepínmi a použitím myorelaxancií.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom 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 zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

Myasthenia gravis

Sufentanil môže spôsobiť svalovú stuhnutosť po i.v. podaní, ktorá môže vyžadovať podanie myorelaxancií. Sufentanil sa z tohto dôvodu nemá používať u pacientov s myasthenia gravis, pretože u týchto pacientov je použitie myorelaxancií nevhodné.

Môže dôjsť k neepileptickým (myo)klonickým pohybom.

Pokiaľ pacientovi nebola podaná dostatočná dávka anticholinergík alebo ak je liek SOFENTIL kombinovaný s myorelaxanciami bez anticholinergného účinku, nie je možné vylúčiť výskyt bradykardie až zastavenie srdca. Bradykardiu možno liečiť atropínom.

Opioidy môžu navodiť hypotenziu najmä u hypovolemických pacientov a u pacientov so srdcovým zlyhaním. Indukčné dávky musia byť upravené a podávané pomaly, aby sa zabránilo kardiovaskulárnej depresii. Musia byť prijaté vhodné opatrenia na udržanie stabilného arteriálneho tlaku.

Opatrnosť je nutná u pacientov s kraniálnou mozgovou traumou a zvýšeným intrakraniálnym tlakom. Rýchle bolusové injekcie opioidov sa nemajú podávať pacientom so zníženou cerebrálnou cirkuláciou alebo intrakraniálnou kompenzáciou, pretože krátkodobé zníženie arteriálneho tlaku môže byť sprevádzané krátkodobou zníženým mozgovým perfúznym tlakom.

Pacienti, ktorí dostávajú chronickú opiátovú terapiu alebo s anamnézou zneužívania opioidov, môžu potrebovať vyššie dávky.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha používania opioidov (*opioid use disorder*, OUD).

Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie lieku SOFENTIL môže mať za následok predávkovanie a/alebo smrť. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s užívaním návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. veľká depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pacienti si budú vyžadovať monitorovanie prejavov správania pri vyhľadávaní lieku (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa aj prehľad súbežne užívaných opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD by sa mala zvážiť konzultácia so špecialistom na závislosti.

Prerušenie liečby a abstinenčný syndróm

Opakované podávanie v krátkych intervaloch počas dlhšieho obdobia môže mať za následok vznik abstinenčného syndrómu po ukončení liečby. Po náhlom ukončení liečby liekom SOFENTIL boli zriedkavo hlásené príznaky vrátane tachykardie, hypertenzie a agitovanosti, najmä po dlhodobom podávaní dlhšom ako 3 dni. V prípade hlásení bolo opätovné zavedenie a zníženie infúzie prospešné.

Použitie lieku SOFENTIL u mechanicky ventilovaných pacientov v intenzívnej starostlivosti sa neodporúča pri trvaní liečby dlhšej ako niekoľko dní.

Gastrointestinálne účinky

Sufentanil ako agonista μ -opioidných receptorov môže spomaliť gastrointestinálnu motilitu. Preto sa má SOFENTIL používať s opatnosťou u pacientov s rizikom výskytu ilea.

Sufentanil ako agonista μ -opioidných receptorov môže spôsobiť spazmus Oddiho zvierača. Preto sa má SOFENTIL používať s opatnosťou u pacientov s ochorením žlčových ciest vrátane akútnej pankreatitídy.

Odporúča sa znížiť dávku u starších alebo oslabených pacientov. Hoci u starších pacientov neboli pozorované dlhšie polčasy, bola u nich pozorovaná vyššia frekvencia obehových porúch.

Opioidy majú byť titrované opatrne u pacientov s nasledujúcimi poruchami: nekontrolovaná hypotyreóza, pľúcne ochorenie, znížená respiračná rezerva, alkoholizmus, hepatálna alebo renálna nedostatočnosť. Títo pacienti vyžadujú dlhodobé pooperačné sledovanie.

Pri epidurálnom podaní je potrebné postupovať opatrne u pacientov s respiračnou depresiou alebo s poškodením dýchacích ciest a pri expozícii plodu. Pacient má byť dôkladne sledovaný po dobu najmenej 1 hodiny po každej dávke, pretože môže dôjsť k skorej a predĺženej respiračnej depresii.

Počas epidurálneho podávania sa môže zmeniť fetálna srdcová frekvencia, preto je nutné frekvenciu sledovať, pričom môže byť potrebná aj liečba.

Pediatrická populácia

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 lieku SOFENTIL podávaného epidurálne u detí do 1 roku doteraz nebola stanovená (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

U novorodencov a detí možno očakávať, že budú obzvlášť citliví na respiračnú depresiu spôsobenú sufentanilom, rovnako ako aj pri iných opioidoch. Preto musí byť pomer prínosu a rizika starostlivo vyhodnotený pred použitím sufentanilu u novorodencov a detí.

Tento liek obsahuje 9 mg sodíka v 1 ml injekčného roztoku, čo zodpovedá 0,45% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka v množstve pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Látky tlmiace centrálny nervový systém (CNS)

Barbituráty, benzodiazepíny, neuroleptiká, celkové anestetiká a ďalšie neselektívne depresory CNS (napr. alkohol) môžu potenciovať respiračnú depresiu vyvolanú opioidmi.

Ak pacient užíva lieky tlmiace CNS, postačuje nižšia ako obvyklá dávka lieku SOFENTIL. Súčasné podávanie s liekom SOFENTIL u spontánne dýchajúcich pacientov môže zvyšovať riziko respiračnej depresie, hlbokaj sedácie, kómy a smrti.

Účinky lieku SOFENTIL na iné lieky

Po podaní lieku SOFENTIL má byť znížená dávka 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 vracajúť.

Podanie liečiv znižujúcich aktivitu CNS ako napríklad benzodiazepínu môže počas tohto obdobia neúmerne zvýšiť riziko respiračnej depresie.

Pri vysokých dávkach sufentanilu môže súbežné podávanie oxidu dusného alebo dokonca malých dávok benzodiazepínov (napr. diazepamu alebo midazolamu) viesť k zníženiu funkcie srdca (k poklesu krvného tlaku a k poklesu srdcového objemu a srdcovej frekvencie).

Podávanie sufentanilu so suxametóniom môže vyvolať bradykardiu, najmä ak je pulz už nízky (napr. u pacientov užívajúcich antagonisty vápnika alebo beta-blokátory). Preto je vhodné vykonať zodpovedajúce zníženie dávky jedného alebo oboch liečiv.

Inhibítory enzýmu monoaminoxidázy (MAO)

V prípade liečby inhibítormi MAO až 14 dní pred liečbou opioidom s petidínom sa pozorovali život ohrozujúce interakcie na CNS (nepokoj, svalová stuhnutosť, vysoká horúčka, kŕče), rovnako ako na respiračné a obehové funkcie (cirkulačná depresia, hypotenzia, hemodynamická nestabilita, kóma). Tieto interakcie so sufentanilom nemožno vylúčiť, a preto sa odporúča prerušiť podávanie inhibítorov MAO (aspoň) 2 týždne pred operáciou alebo anestéziou.

Sérotonínerné lieky

Súbežné podávanie sufentanilu so serotonínernými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI), 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 lieku SOFENTIL alebo súbežne s ním.

Inhibítory CYP3A4 (cytochróm P450 3A4)

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 podávanie týchto liekov vyžaduje špeciálnu starostlivosť a sledovanie pacienta. Môže byť potrebné zníženie dávky sufentanilu.

Gabapentinoidy

Súbežné používanie opioidov a gabapentinoïdov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a smrti.

4.6 Fertilita, gravidita, laktácia

Gravidita

Existuje len málo skúseností s intravenóznym užívaním sufentanilu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny teratogénny účinok. Rovnako ako u ostatných liekov je nutné pred podaním zhodnotiť prínos liečby v porovnaní s prípadným rizikom pre pacienta.

Intravenózne podanie pri pôrode alebo pred podviazaním pupočnej šnúry počas cisárskeho rezu je kontraindikované vzhľadom na možnosť útlmu dýchania novorodenca.

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

Sufentanil môže byť podávaný epidurálne. Kontrolované klinické štúdie počas pôrodu preukázali, že sufentanil pridaný do epidurálneho bupivakáinu v celkovej dávke do 30 mikrogramov nemá škodlivý účinok na matku alebo novorodenca. Sufentanil prechádza placentou. Po epidurálnom podaní celkovej dávky nepresahujúcej 30 mikrogramov boli v pupočnej žile zistené priemerné plazmatické koncentrácie 0,016 ng/ml.

Antidotá pre dieťa majú byť vždy k dispozícii.

Dojčenie

Sufentanil sa vylučuje do materského mlieka. Podávanie sufentanilu dojčiacim matkám vyžaduje preto zvýšenú opatrnosť.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sufentanil má výrazný vplyv na schopnosť viesť a obsluhovať stroje.

Pacienti nemajú viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje, pokiaľ od podania lieku SOFENTIL neuplynula dostatočná doba.

Pacienti nemajú byť prepustení domov bez dozoru a majú byť upozornení, aby sa vyvarovali konzumácii alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť sufentanilu bola hodnotená u 650 pacientov liečených sufentanilom, ktorí sa zúčastnili 6 klinických štúdií. Z nich sa 78 pacientov zúčastnilo 2 štúdií, v ktorých sa sufentanil podával intravenózne ako anestetikum pre navodenie a udržanie anestézie u subjektov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok (bypass koronárnych artérií alebo operáciu na otvorenom srdci). Zvyšných 572 subjektov sa zúčastnilo 4 štúdií s epidurálnym podaním sufentanilu ako postoperatívneho analgetika alebo ako analgetického doplnku k epidurálne podanému bupivakaínu počas pôrodných bolestí a vaginálneho pôrodu. Týmto subjektom bola podaná minimálne 1 dávka sufentanilu a boli zisťované údaje o bezpečnosti.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (s incidenciou $\geq 5\%$) zo súhrnu údajov z týchto štúdií boli: sedácia (19,5%), svrbenie (15,2%), nauzea (9,8%) a vracanie (5,7%).

Pediatrická populácia

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

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky, ktoré boli hlásené pri použití sufentanilu z klinických štúdií alebo po uvedení lieku na trh.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, frekvencia je určená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie						
Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	časté až	Zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Neznáme
Infekcie a nákazy			Rinitída			
Poruchy imunitného systému			Hypersenzitivita			Anafylaktický šok, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia
Psychické poruchy			Apatia, nervozita			

Nežiadúce reakcie					
Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu				
	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Neznáme
Poruchy nervového systému	Sedácia	Novorodenecký tras, závrat, bolesť hlavy	Ataxia, novorodenecká dyskinéza, dystónia, hyperreflexia, hypertónia, novorodenecká hypokinéza, somnolencia		Kóma, kŕče, mimovoľné svalové kontrakcie
Poruchy oka			Poruchy videnia		Mióza
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Tachykardia	Átrioventrikulárna blokáda, cyanóza, bradykardia, arytmia, abnormálne EKG		Zastavenie srdca
Poruchy ciev		Hypertenzia, hypotenzia, bledosť			Šok
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Novorodenecká cyanóza	Bronchospazmus, hypoventilácia, dysfónia, kašeľ, štikútanie, porucha dýchania		Zastavenie dýchania, apnoe, respiračná depresia, pľúcny edém, laryngospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Vracanie, nauzea			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Zmena sfarbenia kože	Alergická dermatitída, hyperhidróza, vyrážka, novorodenecká vyrážka, suchá pokožka		Erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové záškľby	Bolesť chrbta, novorodenecká hypotónia, svalová stuhnutosť		Svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest		Retencia moču, inkontinencia moču			

Nežiaduce reakcie						
Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	časté až	Zriedkavé (≥1/10000 až <1/1000)	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Horúčka	Hypotermia, zníženie telesnej teploty, zvýšenie telesnej teploty, zimnica, reakcia v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, bolesť			

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 sa javí ako predĺženie farmakologických účinkov sufentanilu. V závislosti od individuálnej citlivosti je najzávažnejším významným účinkom predávkovania respiračná depresia, ktorá sa môže prejaviť vo všetkých stupňoch, od bradypnoe po apnoe.

Liečba

V prípade hypoventilácie alebo apnoe sa vyžaduje podanie kyslíka a asistované alebo riadené dýchanie. Špecifický opioidný antagonist môže byť použitý pre kontrolu respiračnej depresie. Súčasne majú byť prijaté okamžité symptomatické protiopatrenia. Vzhľadom k tomu, že trvanie respiračnej depresie indukovanej sufentanilom môže trvať dlhšie ako trvanie antagonistického účinku, môže byť potrebné opakované podanie dávky antagonistu.

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

Pacient musí byť starostlivo sledovaný, musí byť monitorovaná jeho telesná teplota a zabezpečený adekvátny prísun tekutín. Hypovolémia má byť považovaná za možnú príčinu závažnej alebo pretrvávajúcej hypotenzii. V tomto prípade má byť kontrolovaná vhodným parenterálnym podávaním tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidné anestetikum, sufentanil, ATC kód: N01AH03

Sufentanil je silný syntetický opioid s μ -agonistickým farmakologickým účinkom. Sufentanil je vysoko účinné opioidné centrálné anestetikum (u človeka 7 – 10 krát účinnejší ako fentanyl) so širokým bezpečnostným indexom (LD_{50}/ED_{50} pre najnižší stupeň analgézie) u potkanov, index s hodnotou 25 211 je vyšší ako pre fentanyl (277) a morfin (69,5). Intravenózne aplikovaný sufentanil vykazuje rýchly nástup účinku. Obmedzená kumulácia a rýchla eliminácia z tkanív umožňuje rýchly návrat do normálu. Hĺbka analgézie je závislá od dávky a môže byť regulovaná podľa intenzity bolesti pri chirurgickom zákroku.

Ako ostatné opioidné anestetiká, sufentanil (v závislosti od dávky a rýchlosti aplikácie) môže spôsobiť svalovú rigiditu, eufóriu, miózu a bradykardiu.

Histamínový test nepreukázal možnosť uvoľňovania histamínu u pacientov, ktorým bol sufentanil aplikovaný.

Všetky účinky sufentanilu sú okamžité a plne antagonistované špecifickým opioidným antagonistom. Pri epidurálnej aplikácii zabezpečí sufentanil spinálnu analgéziu s rýchlym nástupom účinku (5 – 10 minút) a stredne dlhým trvaním (obvykle 4 – 6 hodín) účinku.

Pediatrická populácia

Epidurálne podanie

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

Epidurálny sufentanil bol podávaný len obmedzenému počtu detí vo veku od 3 mesiacov do 1 roka ako jednorazová bolusová dávka 0,25 – 0,75 mikrogramov/kg pre pooperačnú kontrolu bolesti.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

V štúdiách, kde boli dávky sufentanilu 250 – 1500 mikrogramov podávané intravenózne po dlhšiu dobu, boli polčasy rozpadu v distribučnej fáze 2,3 – 4,5 minút a 35 – 73 minút, distribučný objem v centrálnom kompartmente 14,2 litrov, distribučný objem v ustálenom stave 344 litrov.

Polčas rozpadu v distribučnej fáze, skôr než polčas eliminácie (v rozmedzí od 4,1 hodiny po 250 mikrogramov po dobu 10 – 16 hodín po 500 – 1500 mikrogramov), je určujúcim faktorom rýchlosti poklesu plazmatických koncentrácií z terapeutického na subterapeutický rozsah. Farmakokinetika sufentanilu je lineárna v štúdiách 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 cytochróm P450 3A4.

Eliminácia

Priemerný polčas konečnej eliminácie bol 784 (656 – 938) minút. V dôsledku limitu metodologickej detekcie bol eliminačný polčas po dávke 250 mikrogramov významne kratší (240 minút) než po dávke 1500 mikrogramov. Rýchlosť klírensu bola 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 detských pacientov podstupujúcich kardiologickú operáciu môže byť farmakokinetika sufentanilu popísaná triexponenciálnou krivkou ako u dospelých. 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 sufentanilu u detí po podaní sufentanilu 10 – 15 mikrogramov/kg ako jednorazový intravenózny bolus (N = 28).

Veková skupina	N	V _{dss} (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; V_{dss} = distribučný objem v rovnovážnom stave. Uvedené vekové rozmedzie je u sledovaných detí.

Epidurálne podanie

Po epidurálnom podaní 0,75 mikrogramov/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 nanogramov/ml.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Žiadne.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
hydroxid sodný (pre úpravu pH)

kyselina chlorovodíková (pre 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

Pred prvým otvorením

30 mesiacov

Po prvom otvorení

Po prvom otvorení sa má liek použiť okamžite.

Po nariedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri teplote do 25 °C a pri teplote 2 °C – 8°C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak nie je použitý okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a normálne by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ nebolo riedenie vykonané v kontrolovaných a aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte ampulky v škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie lieku po jeho nariedení sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z číreho skla (typ I) s objemom 10 ml a 5 ml.

Ampulky majú samolepiacu etiketu a sú vložené do PVC zásobníka (každý zásobník obsahuje 5 ampuliek) uzavretého PE fóliou.

Odnímateľná membrána na PVC blistroch je len v prípade balenia ampuliek s objemom 5 ml.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pre infúziu môže byť zmiešaný s fyziologickým roztokom, s 5% roztokom glukózy a Ringerovým roztokom s mliečnanom.

Pri otváraní fľaštičky používajte rukavice. Náhodné vystavenie pokožky má byť ošetrené prepláchnutím postihnutej oblasti vodou. Nepoužívajte mydlo, alkohol a iné čistiace prostriedky, ktoré môžu spôsobiť chemické alebo fyzické poškodenie pokožky.

7. DRŽITEĽ REGISTRÁCIE

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

SOFENTIL 5 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok: 65/0020/19-S

SOFENTIL 50 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok: 65/0021/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. januára 2019

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

03/2024