

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sufentanil hameln 5 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok
Sufentanil hameln 50 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sufentanil hameln 5 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok:

Jeden ml roztoku obsahuje sufentanilum 5 mikrogramů (což odpovídá sufentanili citras 7,5 mikrogramů).

Jedna ampulka s 2 ml roztoku obsahuje sufentanilum 10 mikrogramů (což odpovídá sufentanili citras 15 mikrogramů).

Jedna ampulka s 10 ml roztoku obsahuje sufentanilum 50 mikrogramů (což odpovídá sufentanili citras 75 mikrogramů).

Sufentanil hameln 50 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok:

Jeden ml roztoku obsahuje sufentanilum 50 mikrogramů (což odpovídá sufentanili citras 75 mikrogramů).

Jedna ampulka s 1 ml roztoku obsahuje sufentanilum 50 mikrogramů (což odpovídá sufentanili citras 75 mikrogramů).

Jedna ampule s 5 ml roztoku obsahuje sufentanilum 250 mikrogramů (což odpovídá sufentanili citras 375 mikrogramů).

Jedna ampulka s 20 ml roztoku obsahuje sufentanilum 1 000 mikrogramů (což odpovídá sufentanili citras 1 500 mikrogramů).

Pomocná látka se známým účinkem

Sufentanil hameln injekční/infuzní roztok obsahuje 0,15 mmol (nebo 3,54 mg) sodíku v 1 mililitru roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

(pH 3,5 - 5,0)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Použití u dospělých

Intravenózní podání sufentanilu je indikováno k použití v anestezii během všech chirurgických výkonů u pacientů s endotracheální intubací napojených na mechanickou ventilaci:

- jako analgetická složka během indukce a udržování balancované anestezie.
- jako anestetikum k indukci a udržování anestezie.

Při epidurálním podání je sufentanil indikován jako analgetický doplněk k epidurálnímu bupivakainu:

- k pooperační léčbě bolesti po velkém chirurgickém zákroku, operaci v oblasti hrudníku, ortopedickém zákroku nebo císařském řezu.
- k léčbě porodních bolestí a bolesti během vaginálního porodu.

Použití u dětí

Intravenózní podání sufentanilu je indikováno jako analgetikum během indukce a/nebo udržování balancované celkové anestezie u dětí starších než 1 měsíc.

Epidurální podání sufentanilu je indikováno u dětí od 1 roku při nutnosti tlumení bolesti v pooperačním období po velkém chirurgickém zákroku, operaci v oblasti hrudníku nebo ortopedickém zákroku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Sufentanil smí podávat pouze anesteziologové nebo lékaři obeznámení s jeho použitím a účinky, nebo pod jejich kontrolou. Epidurální podání musí být podáváno lékařem s odpovídajícími zkušenostmi s technikou epidurální aplikace. Před podáním musí být zkontrolována správná poloha jehly nebo katétru.

Dávkování má být v každém případě individuální podle věku a tělesné hmotnosti pacienta a klinické situace (klinická diagnóza, doprovodná medikace, anestetický postup, délka a typ operace). Při stanovení doplňkových dávek je nutné vzít v úvahu účinek počáteční dávky.

Aby se předešlo riziku bradykardie, doporučuje se bezprostředně před zahájením anestezie podat nízkou dávku anticholinergika. Nausee a zvracení lze zabránit podáním antiemetika. V závislosti na různých indikacích je podání a dávkování následující:

Intravenózní podání:

- Dávkování u dospělých a dospívajících:

- Jako analgetický doplněk při balancované anestezii navozené a udržované pomocí více anestetik:
Počáteční dávka - jako pomalý intravenózní bolus nebo infuze po dobu 2 – 10 minut: 0,5 - 2 mikrogramy sufentanilu/kg tělesné hmotnosti.
 Délka účinku závisí na dávce. Délka účinku dávky 0,5 mikrogramu sufentanilu/kg tělesné hmotnosti je přibližně 50 minut.

Udržovací dávka - podává se intravenózně při známkách zeslabení anestezie: 10 - 50 mikrogramů sufentanilu (přibližně 0,15 - 0,7 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti).

Fáze ukončování (weaning phase) - během této fáze je třeba dávku snižovat velmi pomalu.

- Jako anestetikum k navození/udržení anestezie:
Počáteční dávka - pomalá intravenózní injekce nebo krátká infuze po dobu 2 – 10 minut: 7 – 20 mikrogramů sufentanilu/kg tělesné hmotnosti.

Udržovací dávka - podává se intravenózně při známkách zeslabení anestezie: 25 – 50 mikrogramů sufentanilu (přibližně 0,36 - 0,7 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti).

Udržovací dávky v rozmezí 25 – 50 mikrogramů sufentanilu obvykle postačují pro udržení kardiovaskulární stability v průběhu anestezie.

Poznámka:

Udržovací dávky mají být upraveny podle požadavků konkrétního pacienta a předpokládané zbývající doby operace.

- Dávkování u dětí > 1 měsíc:

Vzhledem k vysoké variabilitě farmakokinetických parametrů u novorozenců nelze uvést žádné doporučení pro dávkování. Viz také body 4.4 a 5.2.

U všech dávek je doporučena premedikace anticholinergiky, jako je atropin, pokud nejsou anticholinergika kontraindikována.

- Indukce anestezie:

Sufentanil lze podat jako pomalý bolus v dávce 0,2 - 0,5 mikrogramů/kg po dobu 30 sekund nebo déle v kombinaci s látkou indukující anestezii. Pro větší výkony (např. operace srdce) lze podat dávky až do 1 mikrogramu/kg.

- Udržování anestezie u ventilovaných pacientů:

Sufentanil lze podat jako součást balancované anestezie. Dávkování závisí na dávce současně podaného anestetika, typu a trvání chirurgického výkonu.

Počáteční dávka 0,3 – 2 mikrogramy/kg se podává jako pomalý bolus po dobu alespoň 30 sekund a dále lze dle potřeby přidat další bolusy 0,1 – 1 mikrogram/kg až do celkové maximální dávky 5 mikrogramů/kg u operace srdce.

Poznámka:

Udržovací dávky mají být přizpůsobeny požadavkům konkrétního pacienta a předpokládané zbývající době operace. Vzhledem k vyšší clearance u dětí může být u této skupiny pacientů nutné podávat vyšší dávky nebo podávat přípravek v častějších intervalech.

Sufentanil jako jediné anestetikum podávané v bolusové formě neposkytuje spolehlivou hloubku anestezie a vyžaduje přídatnou anestetickou medikaci.

Epidurální podání:

- Dávkování u dospělých:

Epidurální podání jako analgetický doplněk k epidurálně podanému bupivakainu:

- K tlumení pooperační bolesti po velkém chirurgickém zákroku, operaci v oblasti hrudníku, ortopedickém zákroku a po císařském řezu:

Intraoperačně má být epidurálně podána nasycovací dávka: 10 – 15 ml bupivakainu o koncentraci 0,25 % plus 1 mikrogram sufentanilu/ml.

V pooperační fázi se podává kontinuální epidurální infuze bupivakainu o koncentraci 0,175 % plus 1 mikrogram sufentanilu/ml jako základní (background) analgetická infuze počáteční rychlostí 5 ml za hodinu a individuálně upravenou udržovací rychlostí 4 – 14 ml za hodinu. Na žádost pacienta lze podat další bolusové injekce o objemu 2 ml. Doporučuje se doba blokády 20 minut.

- Při porodních bolestech a během vaginálního porodu:

Přidání 10 mikrogramů sufentanilu k epidurálně podávanému bupivakainu (0,125 % - 0,25 %) prodlouží trvání účinku a zvýší kvalitu analgezie. Jako optimální se ukázal injekční objem 10 ml. Pro lepší smíchání je třeba nejprve natáhnout sufentanil a poté bupivakain v požadovaném poměru.

V případě potřeby lze optimálního celkového objemu 10 ml dosáhnout zředěním 0,9% roztokem chloridu sodného. V případě potřeby lze podat další dvě injekce kombinace. Celková dávka 30 mikrogramů sufentanilu nemá být překročena.

- Dávkování u dětí:

Sufentanil musí dětem podávat epidurálně pouze anesteziolog speciálně vyškolený pro dětskou epidurální anestezii a pro zvládnutí respirační deprese způsobené opioidy. K dispozici musí být příslušné zařízení pro resuscitaci, včetně přístrojů pro zabezpečení dýchacích cest a antagonistů opioidů.

U pediatrických pacientů je nutno monitorovat známky respirační deprese alespoň 2 hodiny po epidurálním podání sufentanilu.

Použití epidurální anestezie pomocí sufentanilu u pediatrických pacientů bylo dokumentováno pouze u malého počtu pacientů.

- Děti > 1 rok:

Jednotlivý bolus dávky 0,25 - 0,75 mikrogramů/kg sufentanilu podaný během operace přináší úlevu od bolesti v rozmezí 1 až 12 hodin. Trvání účinné analgezie je ovlivněno chirurgickým výkonem a současným použitím epidurálních amidových lokálních anestetik.

- Děti < 1 rok:

Bezpečnost a účinnost sufentanilu u dětí do 1 roku nebyly stanoveny (viz také body 4.4 a 5.1).

V současné době dostupné údaje týkající se dětí od 3 měsíců jsou popsány v bodě 5.1, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Pro novorozence a kojence do 3 měsíců nejsou k dispozici žádné údaje.

Zvláštní opatření pro dávkování:

Starší a oslabení pacienti zpravidla vyžadují nižší dávky. Eliminační poločas sufentanilu není u starších osob prodloužen, ale existuje zvýšené riziko kardiovaskulárních nepravidelností.

Navrhovanou celkovou dávkou je třeba u pacientů s některou z následujících poruch pečlivě titrovat: nekompenzovaná hypotyreóza, plicní onemocnění, zejména pokud je snížena vitální kapacita, obezita a alkoholismus. U těchto pacientů je rovněž vhodné prodloužené pooperační sledování.

Při jaterní a ledvinové insuficienci je třeba vzít v úvahu možnost snížené eliminace a odpovídajícím způsobem snížit dávku.

Pacienti dlouhodobě léčení opioidy nebo s anamnézou abúzu opioidů mohou vyžadovat vyšší dávky.

Délka používání bude záviset na předpokládané době operace.

Sufentanil lze podávat v jedné dávce nebo v opakovaných dávkách.

Je třeba se vyhnout podávání rychlých bolusových injekcí. Pokud je podáván v kombinaci se sedativem, mají být oba léky podávány v oddělených injekčních stříkačkách.

Délka epidurálního podávání závisí na klinickém vývoji. Dostatečné klinické údaje s ohledem na použití po pěti pooperačních dnech nejsou k dispozici.

Způsob podání

Intravenózní nebo epidurální podání.

4.3 Kontraindikace

Použití sufentanilu je kontraindikováno u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiná morfinomimetika,
- s poruchami, při kterých je třeba se vyhnout depresi dýchacího centra,
- s akutní jaterní porfyrií,
- kteří současně užívají inhibitory MAO nebo kteří v posledních 14 dnech užívali inhibitory MAO (viz bod 4.5),
- při současné léčbě smíšenými agonisty a antagonisty morfinu (např. nalbufin, buprenorfin, pentazocin).

- Intravenózní použití při porodu nebo před podvázáním pupeční šňůry novorozence během císařského řezu.
- Při epidurálním podání sufentanilu je třeba vzít v úvahu obecné kontraindikace související s regionální anestezii.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Shodně s ostatními silně účinnými opioidy

Úroveň respirační deprese závisí na podané dávce a může být odvrácena specifickým antagonistou opioidů (naloxon), někdy je však zapotřebí jeho opakovaného podání, neboť respirační deprese může přesahovat délku účinku antagonisty. Hluboká analgezie je provázena výraznou respirační depresí. Ta může přetrvávat do pooperačního období, a v případě intravenózního podání sufentanilu se dokonce může znovu projevit. Pacienti mají proto zůstat pod náležitým dohledem. K dispozici musí být resuscitační vybavení a antagonisté opioidů. Hyperventilace v průběhu anestezie může zhoršit pacientovu odpověď na CO₂ a ovlivnit respiraci v pooperačním období.

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné používání přípravku Sufentanil hameln a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům má být současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Sufentanil hameln současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu.

Pacient je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Intravenózní sufentanil má být používán pouze u pacientů s endotracheální intubací napojených na mechanickou ventilaci.

Může dojít k neepileptickým (myo)klonickým pohybům.

Při epidurálním podání je třeba dbát zvýšené opatrnosti v případě respirační deprese nebo zhoršené respirační funkce a v případě distresu plodu. Pacient má být pečlivě sledován nejméně 1 hodinu po každé dávce, protože může dojít k časně respirační depresi.

U pacientů s porušenou intracerebrální podajností (compliance) je třeba se vyhnout použití rychlých bolusových injekcí opioidů; u těchto pacientů byl přechodný pokles průměrného arteriálního tlaku příležitostně doprovázen krátkodobým snížením tlaku mozkové perfuze.

U starších a oslabených pacientů se doporučuje snížit dávkování. Opioidy se mají titrovat s opatrností u pacientů s některým z následujících stavů: nekontrolovaná hypotyreóza; plicní onemocnění; snížená dechová rezerva; alkoholismus; porucha funkce jater nebo ledvin. Tito pacienti rovněž vyžadují prodloužené pooperační sledování.

Očekává se, že novorozenci budou obzvláště citliví na respirační depresivní účinky sufentanilu, stejně jako je tomu u jiných opioidů. U kojenců byly hlášeny pouze omezené údaje o sufentanilu po intravenózním podání. Vzhledem k vysoké variabilitě farmakokinetických parametrů u novorozenců existuje v novorozeneckém období riziko předávkování nebo poddávkování intravenózním sufentanilem. Viz také body 4.2 a 5.2. Bezpečnost a účinnost epidurálně podávaného sufentanilu u dětí do 1 roku nebyla dosud stanovena (viz také body 4.2 a 5.1). Proto musí být před použitím sufentanilu u novorozenců a kojenců pečlivě vyhodnocen poměr přínosu a rizika.

Může dojít k indukci svalové rigidity, která může zahrnovat hrudní dýchací svaly. Tomu lze zabránit následujícími opatřeními: pomalou i.v. injekcí (obvykle stačí pro nízké dávky), premedikací benzodiazepiny a použitím myorelaxancií.

Jestliže nebyla pacientovi podána dostatečná dávka anticholinergik nebo pokud je sufentanil kombinován s nevagolytickými myorelaxancii, nelze vyloučit bradykardii, případně až srdeční zástavu. Bradykardii lze zvládnout atropinem.

Tachykardické účinky způsobené podáním pankuronia mohou přesáhnout vyvolanou bradykardii.

Opioidy mohou vyvolat hypotenzi zvláště u hypovolemických pacientů. Udržení stabilního arteriálního tlaku vyžaduje příslušná opatření.

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid used disorder, OUD).

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Sufentanil hameln může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časně žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

Ukončení léčby a abstinční syndrom

Opakované podávání v krátkodobých intervalech po delší dobu může vést po ukončení léčby k rozvoji abstinčního syndromu. Příznaky po vysazení Sufentanil hameln, včetně tachykardie, hypertenze a agitovanosti, byly ojediněle hlášeny po náhlém vysazení, zejména po prodlouženém podávání delším než 3 dny. V případě hlášení bylo přínosné znovuzavedení a postupné snižování dávky infuze. Použití Sufentanil-hameln u mechanicky ventilovaných pacientů na jednotce intenzivní péče, pokud je léčba delší než 3 dny, se nedoporučuje.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobit poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie související se spánkem. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Opioidy indukovaná hyperalgezie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku sufentanilu vzít v úvahu možnost opioidy indukované hyperalgezie. Může být indikováno snížení dávky, nebo ukončení léčby sufentanilem, nebo přehodnocení léčby.

Gastrointestinální účinky

Sufentanil jako agonista μ -opioidních receptorů může zpomalit gastrointestinální motilitu. Proto se má přípravek Sufentanil hameln používat opatrně u pacientů s rizikem ileu.

Sufentanil jako agonista μ -opioidních receptorů může způsobit spasmus Oddiho svěrače. Proto je u pacientů s onemocněním žlučových cest, včetně akutní pankreatitidy, zapotřebí používat sufentanil s opatrností.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,54 mg sodíku v mililitru roztoku, což odpovídá 0,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). Současné podávání benzodiazepinů může vést ke snížení krevního tlaku.

Gabapentinoidy

Souběžné užívání opioidů a gabapentoinů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Jiné látky tlumící centrální nervový systém (CNS)

Léky jako barbituráty, opioidy, neuroleptika, celková anestetika a další neselektivní látky tlumící CNS (např. alkohol) mohou potencovat respirační depresi vyvolanou opioidy.

Pokud pacienti dostávali jiné látky tlumící CNS, může být potřebná dávka sufentanilu nižší než obvykle. Současné použití se sufentanilem u spontánně dýchajících pacientů může zvýšit riziko respirační deprese, hluboké sedace, kómatu a úmrtí.

Účinek sufentanilu na jiné léčivé přípravky

Po podání sufentanilu se má snížit dávka ostatních léků tlumících CNS. Je to zvláště důležité po operačním zákroku, neboť hluboká analgezie je spojena s významnou respirační depresí, která může v pooperačním období přetrvávat nebo se vracet. Podání látek tlumících CNS, jako je benzodiazepin, může během tohoto období neúměrně zvýšit riziko respirační deprese (viz výše).

Inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4)

Sufentanil je metabolizován především enzymy lidského cytochromu P450 3A4. Přesto však nebyla v podmínkách *in vivo* pozorována inhibice jeho účinků erythromycinem (známým inhibitorem enzymů cytochromu P450 3A4). Navzdory chybějícím klinickým údajům naznačují výsledky studií *in vitro*, že další silné inhibitory enzymů cytochromu P450 3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) mohou inhibovat metabolismus sufentanilu. Tím by mohlo být zvýšeno riziko prodloužené nebo přetrvávající respirační deprese. Současné podávání těchto léčivých přípravků vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta a je-li to nezbytné, tak i snížení dávky sufentanilu.

Při současném podávání vysokých dávek sufentanilu a oxidu dusného může dojít ke snížení krevního tlaku, srdeční frekvence a srdečního výdeje.

Serotonergní léčiva včetně inhibitorů monoaminoxidázy (MAO)

Současné podávání sufentanilu se serotonergní látkou, jako je například selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je stav potenciálně ohrožující život. Inhibitory monoaminoxidázy se nesmí užívat 2 týdny před nebo v tutéž dobu, kdy je podáván přípravek Sufentanil hameln.

Současné podávání sufentanilu a vekuronia nebo suxamethonia může vést k vyvolání bradykardie, zejména pokud je puls již pomalý (např. u pacientů užívajících blokátory kalciových kanálů nebo β -blokátory). Je proto vhodné dávku jednoho nebo obou léků přiměřeně snížit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost sufentanilu při intravenózní aplikaci těhotným ženám nebyla stanovena. Studie na zvířatech však neprokázaly žádné teratogenní účinky. Stejně jako u ostatních léků je nutné zhodnotit přínos léčby v porovnání s případným rizikem pro pacienta.

Sufentanil rychle prochází placentou a koncentrace stoupá lineárně se zvyšující se koncentrací u matky. Poměr koncentrace v umbilikální žíle k mateřské venózní koncentraci je 0,81.

Intravenózní použití při porodu nebo před podvázáním pupečnicku během císařském řezu se nedoporučuje vzhledem k možnosti útlmu dýchání novorozence. To je na rozdíl od epidurálního použití při porodu.

Kontrolovaná klinická hodnocení zaměřená na průběh porodu prokázala, že sufentanil přidaný k epidurálně podanému bupivakainu v celkové dávce až do 30 mikrogramů nevyvolávala nežádoucí účinky, které by mohly ovlivňovat stav matky nebo novorozence. Po epidurálním podání celkové dávky nepřesahující 30 mikrogramů byly v umbilikální žíle zdetekovány průměrné plazmatické koncentrace 0,016 ng/ml. Pro dítě musí být vždy k dispozici antidotum.

Kojení

Sufentanil se vylučuje do mateřského mléka. Je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zastavit léčbu sufentanilem s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. Kojení lze obnovit 24 hodin po posledním použití sufentanilu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích sufentanilu na fertilitu. Studie na potkanech odhalily sníženou fertilitu a zvýšenou embryonální mortalitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti nemají řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, pokud od podání sufentanilu neuplynula dostatečná doba. Pacient nemá být propuštěn domů bez doprovodu a má být upozorněn, aby se vyvaroval pití alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost sufentanilu byla hodnocena u 650 pacientů léčených sufentanilem, kteří se zúčastnili 6 klinických studií. Z nich se 78 pacientů účastnilo 2 studií, ve kterých byl sufentanil podáván intravenózně jako anestetikum pro navození a udržení anestezie u subjektů podstupujících velký chirurgický zákrok (bypass koronárních artérií nebo operaci na otevřeném srdci). Další 572 subjektů se účastnilo 4 studií s epidurálním podáním sufentanilu jako pooperačního analgetika nebo jako analgetického doplňku k epidurálně podanému bupivakainu během porodních bolestí a vaginálního porodu. Těmto subjektům byla podána nejméně 1 dávka sufentanilu a byly zjišťovány údaje o bezpečnosti. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (s incidencí $\geq 5\%$) ze souhrnu údajů z těchto studií byly: sedace (19,5 %), pruritus (15,2 %), nauzea (9,8 %) a zvracení (5,7 %).

Dále uvedená tabulka shrnuje nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s používáním sufentanilu jak v klinických studiích, tak i po uvedení přípravku na trh, včetně výše uvedených. Četnosti jsou uvedeny dle následující konvence:

Velmi časté:	($\geq 1/10$)
Časté:	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté:	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Vzácné:	($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Velmi vzácné:	($< 1/10\ 000$)
Není známo:	(z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté:	Rinitida
Poruchy imunitního systému	Méně časté:	Hypersensitivita

	Není známo:	Anafylaktický šok, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy	Méně časté:	Apatie, nervozita
Poruchy nervového systému	Velmi časté:	Sedace
	Časté:	Neonatální tremor, závrať, bolest hlavy
	Méně časté:	Intraoperační svalové pohyby, ataxie, neonatální dyskineze, dystonie, hyperreflexie, hypertonie, neonatální hypokineze, somnolence
	Není známo:	Tonicko-klonické pohyby (mimovolní svalové kontrakce), euforie, vertigo, kóma, konvulze
Poruchy oka	Méně časté:	Poruchy vidění
	Není známo:	Mióza
Srdeční poruchy	Časté:	Tachykardie
	Méně časté:	Atrioventrikulární blokáda, cyanóza, bradykardie, arytmie, abnormální elektrokardiogram, asystolie
	Není známo:	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Časté:	Hypertenze, hypotenze, bledost
	Není známo:	Šok
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté:	Neonatální cyanóza
	Méně časté:	Bronchospasmus, hypoventilace, dysfonie, kašel, škytavka, porucha dýchání
	Není známo:	Dechová zástava, apnoe, respirační deprese, plicní otok, laryngospasmus
Gastrointestinální poruchy	Časté:	Nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté:	Pruritus
	Časté:	Změna zbarvení kůže
	Méně časté:	Alergická dermatitida, hyperhidróza, vyrážka, neonatální vyrážka, suchá kůže
	Není známo:	Erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté:	Svalové záškuby
	Méně časté:	Bolest zad, neonatální hypotonie, ztuhlost kosterního svalstva (včetně ztuhlosti hrudní stěny)
	Není známo:	Svalové spazmy
Poruchy ledvin a močových cest	Časté:	Retence moči, inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté:	Pyrexie
	Méně časté:	Zimnice, hypotermie, snížení tělesné teploty, zvýšení tělesné teploty, reakce v místě aplikace, bolest v místě aplikace, bolest

Pediatrická populace

Předpokládá se, že četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrických pacientů jsou tytéž jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Předávkování sufentanilem je manifestováno jako vystupňování jeho farmakologických účinků. V závislosti na individuální citlivosti je klinický obraz určen především stupněm respirační deprese, která může kolísat od bradypnoe k apnoe.

Vzhledem k farmakologickým vlastnostem sufentanilu se tato respirační deprese může objevit již v rozmezí terapeutických dávek (i.v.: > 0,3 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti).

Vzhledem k tomu, že sufentanil je podáván za kontrolovaných podmínek, má být zajištěno odpovídající zvládnání těchto příznaků.

Léčba

Při hypoventilaci nebo apnoe se má podávat kyslík a podle indikace má být podporováno nebo kontrolováno dýchání. Specifický opioidní antagonist, jako je naloxon, může být použit ke kontrole respirační deprese. Současně mají být učiněna okamžitá symptomatická protipatření. Vzhledem k tomu, že trvání respirační deprese indukované sufentanilem může trvat déle než trvání antagonistického účinku, mohou být nutné opakované dávky antagonisty.

Pokud je respirační deprese spojena se svalovou rigiditou, může být k usnadnění asistované nebo kontrolované respirace zapotřebí podání intravenózního neuromuskulárního blokátoru.

Pacient má být pečlivě sledován a mají být udržovány tělesné teplo a příjem tekutin. Hypovolemie má být považována za možnou příčinu závažné nebo přetrvávající hypotenze. V tomto případě má být kontrolována vhodným parenterálním podáváním tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetika; opioidní anestetika
ATC kód: N01AH03.

Sufentanil, vysoce účinné opioidní analgetikum, je specifický μ -agonista se 7 - 10krát vyšší afinitou k μ -receptorům ve srovnání s fentanylem. Sufentanil má mnohem silnější analgetický účinek než fentanyl, přičemž v přítomnosti sufentanilu je zachována hemodynamická stabilita a dobré zásobení myokardu kyslíkem. Maximálního účinku je dosaženo během několika minut po intravenózním podání. Farmakologická vyšetření uvádějí kardiovaskulární stabilitu a EEG vzorce podobné jako u fentanylu. Nebyly zjištěny žádné imunopresivní ani hemolytické účinky, ani nebylo stimulováno uvolňování histaminu. Stejně jako v případě jiných opioidů může sufentanil způsobovat bradykardii možným působením na centrální vagové jádro. Zvýšení srdeční frekvence vyvolané pankuroniem není sufentanilem sníženo nebo je sníženo pouze částečně.

Sufentanil má u potkanů vysoký bezpečnostní index (LD_{50}/ED_{50} pro nejnižší stupeň analgezie); index 25 211 je vyšší než u fentanylu (277) nebo morfinu (69,5).

Omezená akumulace a rychlá eliminace ze zásobních kompartmentů umožňuje rychlé zotavení. Hloubka analgezie je závislá na dávce a může být podle potřeby přizpůsobena úrovni bolesti během operace.

Některé účinky způsobené sufentanilem (zejména respirační deprese) lze zrušit podáním antagonisty, např. naloxonu.

Pediatrická populace

Epidurální podání

Průměrný nástup byl $3,0 \pm 0,3$ minuty a průměrné trvání analgezie bylo 198 ± 19 minut po epidurálním podání 0,75 mikrogramů/kg sufentanilu u 15 dětí ve věku od 4 až do 12 let.

Epidurální sufentanil byl kvůli pooperační kontrole bolesti podáván pouze omezenému počtu dětí ve věku od 3 měsíců do 1 roku jako jednorázová bolusová dávka 0,25 - 0,75 mikrogramů/kg.

U dětí starších než 3 měsíce poskytla epidurální bolusová dávka 0,1 mikrogramu/kg sufentanilu následovaná epidurální infuzí 0,03 – 0,3 mikrogramu/kg/h v kombinaci s amidovým lokálním anestetikem účinnou pooperační analgezi u pacientů po subumbilikální operaci na dobu až 72 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Výsledky vyšetření s použitím intravenózních dávek 250 – 1500 mikrogramů sufentanilu, kdy bylo možné odebírat vzorky krve a měřit sérové koncentrace po delší dobu, byly následující:

Poločas v distribuční fázi byl 2,3 - 4,5 minuty a 35 – 73 minut, průměrný terminální eliminační poločas byl 784 (656 - 938) minut, distribuční objem v centrálním kompartmentu 14,2 litru, distribuční objem v ustáleném stavu 344 litrů a clearance byla 917 ml/minutu.

V důsledku limitu metodické detekce byl eliminační poločas po dávce 250 mikrogramů významně kratší (240 minut) než po dávce 500 – 1500 mikrogramů (10 - 16 hodin).

Poločas v distribuční fázi, spíše než eliminační poločas, je určujícím faktorem rychlosti poklesu plazmatických koncentrací z terapeutického na subterapeutický rozsah. Farmakokinetika sufentanilu je lineární ve zkoumaném rozsahu dávek.

Biotransformace látky nastává primárně v játrech a tenkém střevě. Téměř 80 % podané dávky se vyloučí během 24 hodin, pouze 2 % ve formě nezměněné látky. Vazba sufentanilu na plazmatické proteiny je 92,5 %.

Velmi nízké koncentrace sufentanilu byly zjištěny v plazmě po podání 3 – 30 mikrogramů sufentanilu podaného epidurálně buď u zdravých dobrovolníků, nebo u rodiček. Sufentanil byl rovněž zjištěn v pupečnickové krvi.

Po epidurální podání je dosaženo vrcholových plazmatických koncentrací sufentanilu do 10 minut a jsou 4 – 6 krát nižší než koncentrace získané po intravenózním podání. Podání epinefrinu (50 – 75 mikrogramů) dále snižuje počáteční rychlou absorpci sufentanilu o 25 – 50 %.

Pediatrická populace

Farmakokinetické informace u dětí jsou omezené.

Intravenózní podání

Vazba na plazmatické proteiny je u dětí nižší než u dospělých a zvyšuje se s věkem. U novorozenců je sufentanil přibližně z 80,5 % vázán na bílkoviny ve srovnání s 88,5 % u kojenců, 91,9 % u dětí a 92,5 % u dospělých.

Po podání intravenózního bolusu sufentanilu v dávce 10 - 15 mikrogramů/kg u pediatrických pacientů podstupujících kardiokirurgickou operaci může být farmakokinetika sufentanilu popsána triexponenciální křivkou jako u dospělých (tabulka 1). Bylo prokázáno, že clearance normalizovaná na tělesnou hmotnost byla u kojenců a dětí vyšší ve srovnání s dospívajícími, jejichž clearance byla srovnatelná s hodnotami u dospělých. U novorozenců byla clearance významně snížena a vykazovala vysokou variabilitu (rozmezí 1,2 až 8,8 ml/min/kg a jednou odlehlou hodnotou 21,4 ml/min). Bylo prokázáno, že novorozenci mají větší distribuční objem v rovnovážném stavu a prodloužený eliminační poločas. Farmakodynamické rozdíly způsobené rozdíly ve farmakokinetických parametrech mohou být větší, pokud se bere v úvahu nevázaná frakce.

Tabulka 1: Průměrné farmakokinetické parametry sufentanilu u dětí po podání 10-15 mikrogramů/kg sufentanilu jako jednorázový intravenózní bolus (n = 28).

Věková skupina	n	V_{dss} (l/kg) Průměr (± SD)	T_{1/2β} (min) Průměr (± SD)	Clearance (ml/kg/min) Průměr (± SD)
Novorozenci (0 až 30 dní)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Kojenci (1 až 23 měsíců)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Děti (3 až 11 let)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Dospívající (13 až 18 let)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = clearance, normalizovaná na tělesnou hmotnost; n = počet pacientů zahrnutých do analýzy; SD = směrodatná odchylka; T_{1/2β} = eliminační poločas; V_{dss} = distribuční objem v rovnovážném stavu. Uvedená věková rozmezí odpovídají věkovým rozmezím sledovaných dětí.

Epidurální podání

Po epidurálním podání 0,75 mikrogramů/kg sufentanilu u 15 dětí ve věku 4 až 12 let byly plazmatické hladiny 30, 60, 120 a 240 minut po injekci v rozmezí 0,08 ± 0,01 až 0,10 + 0,01 nanogramů/ml.

U 6 dětí ve věku 5 až 12 let, kterým byla podána dávka 0,6 mikrogramů/kg sufentanilu ve formě bolusu, následovaná nepřetržitou epidurální infuzí obsahující 0,08 mikrogramů/kg/h sufentanilu a 0,2 mikrogramů/kg/h bupivakainu po 48 hodin, byly dosaženy maximální koncentrace přibližně 20 minut po podání bolusu a pohybovaly se od podlimitní meze kvalifikace (< 0,02 nanogramů/ml) až do 0,074 nanogramů/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky na reprodukci (snížená fertilita, embryotoxické účinky, fetotoxické účinky, výskyt mortality novorozenců) byly u potkanů a králíků pozorovány pouze po podání dávek, které byly toxické pro mateřská zvířata (2,5násobek dávky pro člověka po 10 – 30 dnů). Nebyly zaznamenány žádné teratogenní účinky.

Dlouhodobé studie kancerogenního potenciálu sufentanilu u zvířat nebyly publikovány.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

chlorid sodný
monohydrát kyseliny citronové (k úpravě pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Sufentanil-citrát je fyzikálně inkompatibilní s diazepamem, lorazepamem, sodnou solí fenobarbitalu, sodnou solí fenytoinu a sodnou solí thiopentalu.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po otevření

Po prvním otevření má být léčivý přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím (viz bod 6.6) byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě 20 – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky (bezbarvé sklo, třídy I)

Sufentanil hameln 5 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok:

Originální balení obsahující 5 ampulek s 2 ml roztoku

Originální balení obsahující 10 ampulek s 2 ml roztoku

Originální balení obsahující 5 ampulek s 10 ml roztoku

Originální balení obsahující 10 ampulek s 10 ml roztoku

Sufentanil hameln 50 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok:

Originální balení obsahující 5 ampulek s 1 ml roztoku

Originální balení obsahující 10 ampulek s 1 ml roztoku

Originální balení obsahující 5 ampulek s 5 ml roztoku

Originální balení obsahující 10 ampulek s 5 ml roztoku

Originální balení obsahující 5 ampulek s 20 ml roztoku

Originální balení obsahující 10 ampulek s 20 ml roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním je třeba u přípravku vizuálně zkontrolovat přítomnost viditelných částí, neporušenost obalu nebo viditelné známky znehodnocení. Pokud jsou zjištěny takové závady, roztok musí být zlikvidován.

Přípravek lze pro infuzi smíchat s roztokem Ringer-laktátu, 0,9% roztokem NaCl nebo 5% roztokem glukózy. Pro epidurální podání lze přípravek smíchat s 0,9% roztokem NaCl a/nebo roztokem bupivakainu.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Sufentanil hameln 5 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok: 65/203/21-C

Sufentanil hameln 50 mikrogramů/ml injekční/infuzní roztok: 65/204/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 4. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 2. 2023