# SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

## 1. NÁZOV LIEKU

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

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Sufentanil hameln 5 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok:*
1 ml roztoku obsahuje 5 mikrogramov sufentanilu (čo zodpovedá 7,5 mikrogramom sufentanílium-dihydrogen-citrátu).

Každá ampulka s objemom 2 ml roztoku obsahuje 10 mikrogramov sufentanilu (čo zodpovedá 15 mikrogramom sufentanílium-dihydrogen-citrátu).
Každá ampulka s objemom 10 ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov sufentanilu (čo zodpovedá 75 mikrogramom sufentanílium-dihydrogen-citrátu).

*Sufentanil hameln 50 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok:*
1 ml roztoku obsahuje 50 mikrogramov sufentanilu (čo zodpovedá 75 mikrogramom sufentanílium-dihydrogen-citrátu).

Každá ampulka s objemom 1 ml roztoku obsahuje 50 mikrogramom sufentanilu (čo zodpovedá 75 mikrogramom sufentanílium-dihydrogen-citrátu).
Každá ampulka s objemom 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramov sufentanilu (čo zodpovedá 375 mikrogramom sufentanílium-dihydrogen-citrátu).
Každá ampulka s objemom 20 ml roztoku obsahuje 1 000 mikrogramov sufentanilu (čo zodpovedá 1 500 mikrogramom sufentanílium-dihydrogen-citrátu).

Pomocná látka so známym účinkom:
Sufentanil hameln injekčný/infúzny roztok obsahuje 0,15 mmol (alebo 3,54 mg) sodíka na mililiter roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Roztok je číry a bezfarebný.

(pH 3,5 – 5,0)

## 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 analgetický doplnok počas indukcie a udržiavania centrálnej anestézie v rovnováhe;
- ako anestetikum na indukciu a udržiavanie anestézie.

Použitie epidurálneho podania sufentanilu je indikované ako analgetický doplnok súbežne s epidurálnym podávaním bupivakaínu:
- pri nutnosti tlmenia bolesti v pooperačnom období po veľkom chirurgickom výkone, hrudnej alebo ortopedickej operácii a pri cisárskom reze
- pri pôrodných bolestiach a pri vaginálnom pôrode.

Použitie u detí
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 chirurgickom výkone, hrudnej alebo ortopedickej operácii.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Sufentanil majú podávať len anestéziológovia alebo lekári, ktorí sú oboznámení s jeho používaním a účinkami alebo sú 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.

Dávkovanie sa má sa 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.

Za účelom vyhnúť sa riziku bradykardie sa bezprostredne pred začiatkom anestézie odporúča intravenózna aplikácia malých dávok anticholinergík. Prevenciu nauzey a vracania možno zaistiť podaním antiemetika. V závislosti od rôznych indikácií sú podanie a dávkovanie nasledovné:

**Intravenózne podanie:**

- Dospelí

❑ Ako analgetikum pri vyváženej anestézii vyvolanej a udržiavanej pomocou viacerých anestetík:
*Úvodná dávka* – ako pomalý IV bolus alebo infúzia počas 2 až 10 minút: 0,5 až 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 až 50 mikrogramov sufentanilu (približne 0,15 až 0,7 mikrogramov/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 až 10 minút: 7 až 20 mikrogramov sufentanilu/kg telesnej hmotnosti.

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

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

- Pediatrická populácia

  Deti mladšie ako 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 staršie ako 1 mesiac:
  Pri všetkých dávkach sa odporúča premedikácia anticholinergikami, ako napr. atropínom, pokiaľ nie sú anticholinergiká kontraindikované.

- Indukcia anestézie:
  Sufentanil sa môže podať ako pomalá bolusová injekcia v dávke 0,2 až 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 až 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 až 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:**

- Dospelí

  Epidurálne podanie ako analgetický doplnok k epidurálne podanému bupivakaínu:

- Na tlmenie pooperačných bolestí po veľkom chirurgickom výkone, hrudnej alebo ortopedickej operácii a po cisárskom reze:
  Intraoperačne sa môže epidurálne podať nasycovacia dávka: 10 až 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 rýchlosťou na začiatku 5 ml za hodinu a individuálne upravenou rýchlosťou 4 až 14 ml za hodinu pre udržanie. Na žiadosť pacienta sa majú podať ďalšie bolusové injekcie po 2 ml. Odporúča sa blokovací čas 20 minút.

- Pri pôrodných bolestiach a počas vaginálneho pôrodu:
  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 roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). V prípade potreby možno podať ďalšie dve dávky uvedenej kombinácie. Neodporúča sa však prekročiť celkovú dávku 30 mikrogramov sufentanilu.

- Pediatrická populácia

  Sufentanil musí epidurálne podať deťom 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.
  Pediatrickí pacienti musia byť monitorovaní na prejavy respiračnej depresie aspoň 2 hodiny po epidurálnom podaní sufentanilu.
  Použitie epidurálnej anestézie pomocou sufentanilu u pediatrických pacientov bolo dokumentované iba na malom počte pacientov.

- Deti staršie ako 1 rok:
  Jednorazový bolus dávky 0,25 až 0,75 mikrogramov/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 mladšie ako 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.

**Špecifické opatrenia pri dávkovaní:**
Spravidla sa u starších alebo oslabených pacientov odporúča znížiť dávkovanie. 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 renálnej nedostatočnosti je potrebné zvážiť možnosť zníženej eliminácie a primerane znížiť dávku.
Pacienti, ktorí dostávajú chronickú opiátovú liečbu alebo s anamnézou zneužívania opioidov, môžu potrebovať vyššie dávky.

Dĺžka používania závisí od predpokladaného času operácie.
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.

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.

## 4.3 Kontraindikácie

Použitie sufentanilu je kontraindikované u pacientov:
- s precitlivenosťou na liečivo, iné opioidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- s poruchami, pri ktorých je potrebné vyvarovať sa depresii dýchacieho centra,
- s akútnou hepatálnou porfýriou,
- ktorí súbežne dostávajú inhibítory MAO alebo ktorí dostávali inhibítory MAO počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5),
- so súbežnou liečbou zmiešanými agonistami a antagonistami morfínu (napr. nalbufín, buprenorfín, pentazocín).

- Intravenózne použitie pri pôrode alebo pred podviazaním pupočnej šnúry novorodenca počas cisárskeho rezu.
- Pri epidurálnom podaní sufentanilu sa musia zohľadniť všeobecné kontraindikácie súvisiace s regionálnou anestéziou

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zhodné s ostatnými silne účinnými opioidmi
Úroveň respiračnej depresie závisí od podanej dávky a môže byť odvrátená špecifickým antagonistom narkotík (naloxón), ale 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 pretrvávať do pooperačného obdobia, a ak sa sufentanil podá intravenózne, môže sa dokonca znovu prejaviť. Pacienti majú byť preto starostlivo sledovaní. K dispozícii musí byť resuscitačné vybavenie a antagonisty opioidov. Hyperventilácia v priebehu anestézie môže zhoršiť pacientovu odpoveď na $CO_2$ a ovplyvniť dychové funkcie v pooperačnom období.

Riziko plynúce zo súbežného použitia so sedatívnymi liekmi ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky
Súbežné použitie Sufentanilu hameln 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 hameln 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).

Intravenózne podanie sufentanilu sa má používať len u pacientov s endotracheálnou intubáciou, ktorí dostávajú mechanickú ventiláciu.

Môže dôjsť k neepileptickým (myo)klonickým pohybom.

Pri epidurálnom podaní si zvýšenú pozornosť vyžaduje respiračná depresia alebo pokles dychových funkcií a prítomnosť fetálneho distress syndrómu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní najmenej 1 hodinu po každej dávke v dôsledku možného zvýšeného rizika dychového útlmu.

U pacientov so zmenenou mozgovou cievnou reaktivitou je potrebné sa vyvarovať rýchlemu 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. Opatrnú titráciu opioidov si vyžaduje prítomnosť niektorých z uvedených stavov: nekorigovaný hypotyreoidizmus, pľúcne ochorenie, znížená respiračná rezerva, alkoholizmus, poškodená funkcia pečene alebo obličiek. U týchto pacientov je rovnako nevyhnutné predĺžené pooperačné sledovanie.

U novorodencov možno očakávať, že budú obzvlášť citliví na respiračnú depresiu spôsobenú sufentanilom, rovnako ako aj 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 pomer prínosu a rizika starostlivo vyhodnotený pred použitím sufentanilu u novorodencov a dojčiat.

Môže dôjsť k svalovej stuhnutosti a tá môže viesť k útlmu dýchania. Tomu je možné zabrániť nasledujúcimi opatreniami: pomalou intravenóznou injekciou (nízke dávky sú zvyčajne postačujúce), premedikáciou benzodiazepínmi a použitím myorelaxancií.

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.

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 užívanie lieku Sufentanil hameln 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 zvážiť 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 Sufentanil hameln 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 zavedenie a zníženie dávky infúzie. Použitie Sufentanil hameln u mechanicky ventilovaných pacientov s intenzívnou starostlivosťou sa neodporúča pri liečbe dlhšej ako 3 dni.

Poruchy dýchania počas spánku
Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania počas spánku vrátane centrálneho 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.

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 hameln 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 hameln používať s opatrnosťou v prípade pacientov s ochorením žlčových ciest vrátane akútnej pankreatitídy.

Tento liek obsahuje 3,54 mg sodíka na 1 ml roztoku, čo zodpovedá 0,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Serotonergné lieky vrátane inhibítorov monoaminooxidázy (IMAO)
Súbežné podávanie sufentanilu so serotonergnými látkami, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI) alebo inhibítory monoaminooxidázy (*Monoamine Oxidase Inhibitors*, MAOI), môžu zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav. Inhibítory monoaminooxidázy sa nesmú užívať 2 týždne pred podaním alebo v rovnakom čase ako Sufentanil hameln.

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

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 potenciovať respiračnú depresiu omamných látok.

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, hlbokej sedácie, kómy a smrti.

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 CNS. Dávka a dĺžka súbežného použitia sa majú obmedziť (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie benzodiazepínov môže viesť k zníženiu krvného tlaku.

**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 pretrvávať alebo sa vracať. Podanie liekov tlmiacich CNS, ako benzodiazepín, môže počas tohto obdobia neúmerne zvýšiť riziko respiračnej depresie (pozri vyššie).

Cytochróm P450 3A4 - (CYP3A4) inhibítory
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 sa môže 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 intravenózneho používania sufentanilu v tehotenstve nebola stanovená. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny teratogénny účinok. Rovnako ako pri ostatných liekoch, je nutné zhodnotiť prínos liečby v porovnaní s prípadným rizikom pre pacienta.

Sufentanil rýchlo prechádza placentou a koncentrácia stúpa lineárne so zvyšujúcou sa koncentráciou u matky. Pomer koncentrácie v pupočnej žile ku koncentrácii v krvi matky je 0,81.
Intravenózne použitie pri pôrode alebo pred podviazaním pupočnej šnúry počas cisárskeho rezu je kontraindikované vzhľadom na možnosť útlmu dýchania novorodenca (pozri časť 4.3). 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 zistené v pupočníkovej žile priemerné plazmatické koncentrácie 0,016 ng/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

Pacienti nemajú viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje, pokiaľ od podania sufentanilu neuplynula dostatočne dlhá doba. Pacienta nemá byť prepustený domov bez sprievodu a má byť upozornený, aby sa vyvaroval konzumácii alkoholu.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť sufentanilu bola hodnotená u 650 pacientov liečených sufentanilom, ktorí sa zúčastnili 6 klinických skúšaní. Z nich, 78 pacientov sa zúčastnilo 2 skúšaní, v ktorých sa podával sufentanil intravenózne ako anestetikum pre navodenie a udržovanie anestézie pri rozsiahlych chirurgických zákrokoch (koronárny arteriálny bypass alebo „otvorené“ srdce). Zvyšných 572 pacientov sa zúčastnilo 4 skúšaní, kde sufentanil podávali epidurálne ako pooperačné analgetikum alebo ako analgetický doplnok k epidurálne podávanému bupivakaínu počas pôrodných bolestí a vaginálneho pôrodu. Títo pacienti dostali najmenej 1 dávku sufentanilu za predpokladu bezpečnosti. Na základe súhrnných údajov o bezpečnosti z týchto klinických skúšaní boli najčastejšie hlásené (≥ 5 % výskyt) nežiaduce reakcie (s % výskytom): sedácia (19,5), pruritus (15,2), nauzea (9,8) a vracanie (5,7).

Vrátane vyššie uvedených nežiaducich reakcií (adverse drug reactions, ADR), v nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené pri použití sufentanilu z klinických skúšaní alebo po uvedení lieku na trh.
Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, frekvencia je určená nasledovne:

| | |
|---|---|
| Veľmi časté: | (≥ 1/10) |
| Časté: | (≥ 1/100 až < 1/10) |
| Menej časté: | (≥ 1/1 000 až < 1/100) |
| Zriedkavé: | (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) |
| Veľmi zriedkavé: | (< 1/10 000) |
| Neznáme: | (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov) |

| **Trieda orgánových systémov** | **Frekvencia výskytu** | **Nežiaduci účinok** |
|---|---|---|
| **Infekcie a nákazy** | Menej časté: | Rinitída |
| **Poruchy imunitného systému** | Menej časté:<br><br>Neznáme: | Hypersenzitivita |

| | | |
|---|---|---|
| | | Anafylaktický šok, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia |
| **Psychiatrické poruchy** | Menej časté: | Apatia, nervozita |
| **Poruchy nervového systému** | Veľmi časté: | Sedácia |
| | Časté: | Novorodenecký tremor, závrat, bolesť hlavy |
| | Menej časté: | Intraoperačné svalové pohyby Ataxia, novorodenecká dyskinéza, dystónia, hyperreflexia, hypertónia, novorodenecká hypokinéza, somnolencia |
| | Neznáme: | Tonicko-klonické pohyby (mimovoľné svalové kontrakcie), eufória, vertigo, kóma, kŕče |
| **Poruchy oka** | Menej časté: | Poruchy videnia |
| | Neznáme: | Mióza |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Časté: | Tachykardia |
| | Menej časté: | Átrioventrikulárna 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: | Novorodenecká 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, novorodenecká vyrážka, suchá pokožka |
| | Neznáme: | Erytém |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | Časté: | Svalové zášklby |
| | Menej časté: | Bolesť chrbta, novorodenecká hypotónia |

| | | |
|---|---|---|
| | Neznáme: | Rigidita kostrového svalstva (vrátane rigidity steny hrudníka)<br><br>Svalové kŕče |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Časté: | Retencia moču, inkontinencia moču |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | Časté:<br><br>Menej časté: | Horúčka<br><br>Zimnica, hypotermia, zníženie telesnej teploty, zvýšenie telesnej teploty, reakcia v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, bolesť |

Pediatrická populácia
Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov u pediatrických pacientov 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 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.
Vzhľadom na farmakologické vlastnosti sufentanilu sa táto respiračná depresia môže vyskytnúť už v terapeutických rozsahoch dávok (IV:> 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 antagonista, 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 byť monitorovaná jeho telesná teplota a zabezpečený adekvátny prísun tekutín.
Ak je hypotenzia závažná alebo ak pretrváva, je potrebné vziať do úvahy možnosť hypovolémie, a ak je už prítomná, nutné je 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 žiadne imunosupresívne ani hemolytické účinky, ani nebolo stimulované uvoľňovanie histamínu. Rovnako ako v prípade iných opioidov, sufentanil môže spôsobiť bradykardiu prostredníctvom možných účinkov na centrálne vagálne jadro. Zvýšenie srdcovej frekvencie vyvolané pankuróniom sufentanil neznižuje alebo len čiastočne.

Sufentanil má široký bezpečnostný index ($LD_{50}/ED_{50}$ pre najnižší stupeň analgézie) u potkanov; index s hodnotou 25 211 je vyšší ako pre fentanyl (277) alebo morfín (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 a trvanie analgézie bolo 3,0 ± 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 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

*Distribúcia*
Výsledky vyšetrení s použitím intravenóznych dávok 250 – 1 500 mikrogramov sufentanilu, kde bolo možné dlhodobo odobrať krv a merať sérové koncentrácie, boli tieto:
Polčasy rozpadu v distribučnej fáze 2,3 – 4,5 minút a 35 – 73 minút, priemerný polčas konečnej eliminácie bol 784 (656 – 938) minút, distribučný objem v centrálnom kompartmente 14,2 litrov, distribučný objem v ustálenom stave 344 litrov a rýchlosť klírensu bola 917 ml/min.

Určujúcim faktorom rýchlosti poklesu hodnôt plazmatických koncentrácií z terapeutického na subterapeutický rozsah je polčas rozpadu v distribučnej fáze, a nie polčas eliminácie. V skúmanom dávkovom rozsahu vykazoval sufentanil lineárnu farmakokinetiku.
Po epidurálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie sufentanilu dosiahnu do 10 minút a sú 4 - 6-krát nižšie ako koncentrácie zistené po intravenóznom podaní. Súbežné podávanie adrenalínu (50 – 75 mikrogramov) znižuje počiatočnú rýchlosť absorpcie sufentanilu o 25 – 50 %. Veľmi nízke koncentrácie sufentanilu boli zistené v plazme po epidurálnom podaní 3 - 30 mikrogramov sufentanilu buď zdravým dobrovoľníkom alebo rodičkám. Sufentanil bol tiež detegovaný v pupočníkovej krvi.

Väzba sufentanilu na plazmatické proteíny je 92,5 %.

*Biotransformácia*
Biotransformácia liečiva nastáva primárne v pečeni a tenkom čreve.

*Eliminácia*
V dôsledku limitu metodickej detekcie bol eliminačný polčas po dávke 250 mikrogramov významne kratší (240 minút) než po dávke 500 – 1 500 mikrogramov (10 – 16 hodín).

Takmer 80 % podanej dávky sa vylúči do 24 hodín, pričom iba 2 % v nezmenenej forme.

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 intravenóznej 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 1). 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). 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 1: 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)** | **$T_{1/2\beta}$ (min) Priemer (± SD)** | **Klírens (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; $T_{1/2\beta}$ = 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/h sufentanilu a 0,2 mg/kg/h bupivakaínu 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

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 na základe telesnej hmotnosti počas 10 – 30 dní). Neboli hlásené žiadne teratogénne účinky.
Dlhodobé skúmania 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

Sufentanílium-dihydrogen-citrát je fyzicky nekompatibilný s diazepamom, lorazepamom, fenobarbitalom sodným, fenytoínom sodným a tiopentalom sodným.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Čas použiteľnosti po otvorení

Po prvom otvorení sa má liek použiť okamžite.

Čas použiteľnosti po nariedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedených roztokov (pozri časť 6.6) bola preukázaná počas 72 hodín pri 20 – 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a normálne čas použitia nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 ºC, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 ºC.
Ampulky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie lieku po prvom otvorení a nariedení sú uvedené v časti 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky (bezfarebné sklo typu I)

*Sufentanil hameln 5 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok*
Originálne balenie obsahujúce 5 ampuliek s objemom 2 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 10 ampuliek s objemom 2 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 5 ampuliek s objemom 10 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 10 ampuliek s objemom 10 ml roztoku

*Sufentanil hameln 50 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok:*
Originálne balenie obsahujúce 5 ampuliek s objemom 1 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 10 ampuliek s objemom 1 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 5 ampuliek s objemom 5 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 10 ampuliek s objemom 5 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 5 ampuliek s objemom 20 ml roztoku
Originálne balenie obsahujúce 10 ampuliek s objemom 20 ml roztoku

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním je potrebné liek vizuálne skontrolovať z dôvodu prítomnosti viditeľných častíc, neporušenosti obalu a akékoľvek viditeľné známky poškodenia. Roztok sa má zlikvidovať, ak sa zistí niektorý z týchto defektov.

Liek je možné zmiešať s Ringerovým roztokom s mliečnanom, infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo glukózy 50 mg/ml (5%). Na epidurálne použitie sa môže liek zmiešať s roztokom chloridu sodného 9mg/ml (0,9%) a/alebo bupivakaínu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemecko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Sufentanil hameln 5 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok: 65/0032/22-S
Sufentanil hameln 50 mikrogramov/ml injekčný/infúzny roztok: 65/0033/22-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. februára 2022

## 10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

10/2026