

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SUFENTA 5 mikrogramů/ml injekční roztok

SUFENTA FORTE 50 mikrogramů/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sufenta: Jeden ml obsahuje sufentanili citras 7,5 µg, což odpovídá sufentanilum 5 µg.

Sufenta Forte: Jeden ml obsahuje sufentanili citras 75 µg, což odpovídá sufentanilum 50 µg. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok: čirý, bezbarvý roztok bez mechanických nečistot

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Injekce Sufenta/Sufenta Forte se používají jako analgetický doplněk ke směsi kyslík/oxid dusný a jako samostatné anestetikum u ventilovaných pacientů. Podání je obzvláště výhodné pro déletrvající a bolestivé výkony, kde je nezbytná účinná analgezie potřebná k zajištění stability kardiovaskulárních funkcí. Přípravek Sufenta/Sufenta Forte je rovněž určen k epidurální aplikaci při spinální anestezii.

*Intravenózní podání přípravku Sufenta/Sufenta Forte je indikováno u dospělých:*

- jako analgetický doplněk během indukce a udržování balancované celkové anestezie;
- jako anestetikum pro úvod a udržování anestezie u pacientů při velkých chirurgických výkonech.

*Epidurální podání přípravku Sufenta/Sufenta Forte je indikováno u dospělých:*

- při nutnosti tlumení bolesti v pooperačním období po velkém chirurgickém výkonu, ortopedické nebo hrudní operaci a při císařském řezu;
- jako analgetický doplněk společně s epidurálním podáním bupivakainu během porodních bolestí a vaginálního porodu.

#### Pediatrická populace

Intravenózní podání přípravku Sufenta/Sufenta Forte je indikováno jako analgetický doplněk během indukce

a/nebo udržování balancované celkové anestezie u dětí ve věku starších než 1 měsíc.

Epidurální podání přípravku Sufenta/Sufenta Forte je indikováno u dětí ve věku od 1 roku při nutnosti tlumení bolesti v pooperačním období po velkém chirurgickém výkonu, ortopedické nebo hrudní operaci.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování přípravku Sufenta/Sufenta Forte (dále se v textu používá pouze název Sufenta) musí být

přísně individuální v závislosti na věku, tělesné hmotnosti, fyzické kondici, současně probíhajícím onemocnění, aplikaci jiných léčivých přípravků a očekávaném typu výkonu a anestezie. Při stanovení doplňkových dávek je nutné vzít v úvahu účinek úvodní dávky.

## INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ

K zamezení bradykardie může být bezprostředně před zahájením anestezie intravenózně podána nízká dávka anticholinergika

### - *Použití jako analgetický doplněk*

Sufenta v dávkách 0,5 - 5 µg/kg zajistí dostatečnou analgezii u chirurgických pacientů. Snižuje reakci sympatiku na chirurgickou stimulaci a udržuje kardiovaskulární stabilitu. Délka účinku závisí na dávce. Dávka 0,5 µg/kg obvykle zajistí účinek v trvání 50 minut. Doplňkové dávky 10 - 25 µg mají být individuálně upraveny potřebám pacienta a předpokládané délce operačního výkonu.

### - *Použití jako anestetikum*

Sufenta v dávkách  $\geq 8$  µg/kg vyvolává spánek a udržuje hlubokou na dávce závislou analgezii bez použití přídatných anestetik. Navíc jsou sníženy sympatické a hormonální reakce na chirurgické stimuly.

Pro udržení kardiovaskulární stability v průběhu anestezie obvykle postačují dodatečné dávky 25 - 50 µg.

### Zvláštní populace

Starší pacienti (65 let a více)

Stejně jako u ostatních opioidů by měly být dávky sufentanilu u starších osob a oslabených pacientů sníženy.

### Pediatrická populace

#### Děti $\leq 1$ měsíc

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

#### Děti $> 1$ měsíc

U všech dávek je doporučena premedikace anticholinergiky, např. atropinem (pokud nejsou anticholinergika kontraindikována).

### *Indukce anestezie*

Přípravek Sufenta lze podat jako pomalý bolus v dávce 0,2 – 0,5 µg/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 µg/kg.

### *Udržování anestezie u ventilovaných pacientů*

Přípravek Sufenta lze podat jako součást balancované anestezie. Dávka závisí na dávce současně podaného anestetika, typu a trvání chirurgického výkonu. Počáteční dávka 0,3 – 2 µg/kg se podává jako pomalý bolus po dobu alespoň 30 sekund a dále lze dle potřeby přidat další bolusy 0,1 – 1 µg/kg až do celkové maximální dávky 5 µg/kg u operace srdce.

## EPIDURÁLNÍ PODÁNÍ

Před injekcí přípravku Sufenta musí být ověřeno správné umístění jehly nebo katétru v epidurálním prostoru.

### - *Použití k tlumení pooperační bolesti*

Počáteční dávka přípravku Sufenta 30 - 50 µg zajišťuje adekvátní analgezii po dobu 4 - 6 hodin.

Při známkách zeslabení analgezie je možné podat další bolusy 25 µg.

- *Použití jako analgetický doplněk při porodních bolestech a během vaginálního porodu*

Přidání 10 µg přípravku Sufenta k epidurálně podávanému bupivakainu (0,125 - 0,25 %) prodlouží trvání účinku a zvýší kvalitu analgezie. V případě potřeby lze podat dvě další dávky uvedené kombinace. Nedoporučuje se však překročit celkovou dávku 30 µg sufentanilu.

#### *Zvláštní populace*

##### *Starší pacienti (65 let a více)*

Stejně jako u ostatních opioidů mají být dávky sufentanilu u starších osob a oslabených pacientů sníženy.

##### *Pediatrická populace*

Přípravek Sufenta může dětem epidurálně podávat 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.

Pediatrické pacienty je nutno monitorovat na známky respirační deprese alespoň 2 hodiny po epidurálním podání přípravku Sufenta.

Použití epidurální anestezie pomocí přípravku Sufenta u pediatrických pacientů bylo dokumentováno pouze na malém počtu pacientů.

##### Děti < 1 rok

Pro novorozence a kojence mladší než 3 měsíce nejsou k dispozici žádné údaje o epidurálním podání a omezené údaje jsou k dispozici u dětí mezi 3 měsíci a 1 rokem (viz bod 5.1).

Bezpečnost a účinnost přípravku Sufenta u dětí mladších než 1 rok nebyly stanoveny (viz body 4.4 a 5.1). Proto nelze doporučit žádný dávkovací režim pro děti této věkové skupiny.

##### Děti ≥ 1 rok

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

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, na ostatní opioidy, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Intravenózní podání při porodu nebo před podvázáním pupeční šňůry novorozence během císařského řezu je kontraindikováno vzhledem k možnosti respirační deprese novorozence. Naopak při epidurálním podání při porodu neovlivňuje sufentanil stav matky nebo novorozence až do dávek 30 µg (viz bod 4.6).

Epidurálně podávané opioidy včetně přípravku Sufenta se nesmí podávat při rozsáhlém krvácení nebo šoku, septikémii, infekci v místě aplikace, poruchách hemostázy, např. trombocytopenii a koagulopatii nebo při antikoagulační léčbě, při současné terapii dalšími léčivými přípravky nebo stavech znamenajících kontraindikaci epidurální aplikace.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Riziko plynoucí ze současného užívání s látkami tlumící centrální nervový systém (CNS):

Současné používání přípravku Sufenta a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné podávání těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí podávat přípravek Sufenta současně se sedativy, je nutné podávat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu. Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech

věděli (viz bod 4.5).

### Respirační deprese

#### Shodně s ostatními silně účinnými opioidy:

Úroveň respirační deprese závisí na podané dávce a může být odvrácena specifickým antagonistou opioidů. Někdy je však zapotřebí jeho opakovaného podání, neboť respirační deprese může přesahovat délku účinku antagonisty. Hluboká analgezie je provázena výraznou respirační depresí, která může přetrvávat do pooperačního období, a v případě intravenózního podání přípravku Sufenta 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 CO<sub>2</sub> a ovlivnit dechové funkce v pooperačním období. Někdy se může rozvinout muskulární rigidita postihující rovněž hrudní svalstvo. Ztuhlosti však lze zamezit těmito opatřeními: pomalou i.v. injekcí (obvykle postačující u nízkých dávek), premedikací benzodiazepiny a podáním myorelaxancií.

Může dojít k neepileptickým (myo)klonickým pohybům.

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

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

U pacientů s pozmeněnou mozkovou cévní reaktivitou je zapotřebí se vyvarovat podání rychlého bolusu opioidů; u těchto pacientů někdy přechodný pokles středního arteriálního tlaku provází krátkodobé snížení mozkového perfúzního tlaku.

#### 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 use disorder, OUD).

Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Sufenta může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů 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 léků (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 přípravku Sufenta, 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 přípravku Sufenta u mechanicky ventilovaných pacientů na jednotce intenzivní péče, pokud je léčba delší než 3 dny, se nedoporučuje.

#### Syndrom z vysazení léku u novorozenců

U novorozenců, jejichž matky dlouhodobě užívaly opioidy během těhotenství, existuje riziko vzniku syndromu z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6).

#### Zvláštní podmínky dávkování

U starších nebo oslabených pacientů se doporučuje snížit dávkování. Opatrnou titraci opioidů vyžaduje přítomnost některého z uvedených stavů: nekorigovaný hypothyreoidismus, plicní onemocnění, snížená respirační rezerva, alkoholismus, narušená funkce jater nebo ledvin. U těchto pacientů je rovněž nezbytné prodloužené pooperační monitorování.

Při epidurální anestezii vyžaduje zvýšenou pozornost respirační deprese nebo pokles dechových funkcí z jiných příčin a známky fetálního distress syndromu. Pacienti musí být pečlivě monitorováni nejméně jednu hodinu po každém podání s ohledem na zvýšené riziko dechového útlumu.

#### Opioidy indukovaná hyperalgezie

Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) je paradoxní odezva na opioid, která se vyskytuje zejména při vysokých dávkách nebo dlouhodobém používání, kdy dochází k zesílenému vnímání bolesti i přes stabilní nebo zvýšené vystavení opioidu. Liší se od tolerance, při níž je potřeba podávat vyšší dávky opioidu k dosažení stejného analgetického účinku nebo léčbě opakující se bolesti. OIH se může projevat jako zvýšená intenzita bolesti, více generalizovaná (tj. méně lokální) bolest nebo bolest při běžných (tj. nebolestivých) podnětech (alodynii) bez prokázané progresse onemocnění. Při podezření na OIH je potřeba dávku opioidů snížit nebo postupně prodlužovat intervaly mezi podáním a snižovat dávky, pokud je to možné. 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.

#### 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.

#### Gastrointestinální účinky

Sufentanil jako agonista  $\mu$ -opioidních receptorů může zpomalit gastrointestinální motilitu. Proto se má přípravek Sufenta používat opatrně u pacientů s rizikem ileu.

Sufentanil jako agonista  $\mu$ -opioidních receptorů může způsobit spasmus Oddiho svěrače. Proto se má přípravek Sufenta používat s opatrností u pacientů s onemocněním žlučových cest, včetně akutní pankreatitidy.

#### *Pediatrická populace*

Vzhledem k vysoké variabilitě farmakokinetických parametrů u novorozenců existuje v novorozeneckém období riziko předávkování nebo poddávkování intravenózním sufentanilem (viz body 4.2 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku Sufenta podaného EPIDURÁLNĚ u dětí mladších než 1 rok nebyly stanoveny (viz body 4.2 a 5.1).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě bez sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Látky tlumící centrální nervový systém (CNS)*

Barbituráty, benzodiazepiny nebo jim podobné látky, neuroleptika, celková anestetika a další neselektivní depresory CNS (např. alkohol) mohou potencovat respirační depresi vyvolanou opioidy. Současné podávání s přípravkem Sufenta 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).

#### *Účinky přípravku Sufenta na jiné léčivé přípravky*

Po předchozím podání přípravku Sufenta je rovněž zapotřebí snížit dávky ostatních léků tlumících CNS. Je to zvláště důležité po operačním zákroku, neboť hluboká anestezie je spojena s významnou respirační depresí, která může v pooperačním období přetrvávat nebo se vracet. Podání léčiv

snížujících aktivitu CNS jako například benzodiazepinů nebo jim podobných látek může během tohoto období neúměrně zvýšit riziko respirační deprese (viz bod 4.4).

#### *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, itraconazol, ritonavir) mohou inhibovat metabolismus sufentanilu. Tím by mohlo být zvýšeno riziko prodlouženého nebo přetrvávajícího dechového útlumu. Současné podávání těchto léčivých přípravků vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta a je-li to nezbytné, tak i snížení dávky přípravku Sufenta.

#### *Serotoninergní látky*

Současné podávání sufentanilu se serotoninergní látkou, jako je například selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), 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 Sufenta.

#### *Gabapentiny*

Současné používání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Bezpečnost sufentanilu při intravenózní aplikaci těhotným ženám nebyla stanovena, předklinické studie se zvířaty však neprokázaly bezprostřední teratogenní účinek (viz bod 5.3). Stejně jako u ostatních léků v těhotenství je nutné před podáním zhodnotit přínos léčby v porovnání s případným rizikem.

Dlouhodobé užívání opioidů během těhotenství může u novorozence vyvolat lékovou závislost, která může vést ke vzniku syndromu z vysazení léku u novorozenců.

Kontrolovaná klinická hodnocení zaměřená na průběh porodu prokázala, že Sufenta podaná společně s bupivakainem v celkové dávce až do 30 µg nevyvolávala nežádoucí účinky, které by mohly ovlivňovat stav matky nebo novorozence, avšak intravenózní aplikace je při porodu kontraindikována. Sufentanil přestupuje placentární bariéru. Po epidurálním podání celkové dávky nepřesahující 30 µg byly v pupeční žíle detekovány průměrné koncentrace 0,016 ng/ml.

Musí být k dispozici vybavení pro asistovanou ventilaci k okamžitému použití v případě potřeby u matky a kojence. Pro dítě vždy musí být k dispozici antagonist opioidů.

### Kojení

Sufentanil je vylučován do mateřského mléka. Podávání přípravku Sufenta kojícím matkám vyžaduje proto zvýšenou opatrnost.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tyto činnosti jsou možné pouze tehdy, pokud od podání přípravku Sufenta uplynula dostatečná doba.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Bezpečnost přípravků Sufenta 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). Dalších 572 subjektů se účastnilo 4 studií s epidurálním podáním sufentanilu jako postoperativního 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 %), svědění (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).

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s používáním sufentanilu**

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek				
	Kategorie frekvence				
	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 $< 1/1\,000$ )	Není známo
<b>Infekce a infestace</b>			Rýma		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersenzitivita		Anafylaktický šok, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce
<b>Psychiatrické poruchy</b>			Apatie, nervozita		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Sedace	Neonatální třes, závrať, bolest hlavy	Ataxie, neonatální akineze, dystonie, hyperreflexie, hypertonie, neonatální hypokineze, somnolence		Kóma, konvulze, mimovolní svalové kontrakce
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy vidění		Mióza
<b>Srdeční poruchy</b>		Tachykardie	Atrioventrikulární blokáda, cyanóza, bradykardie, arytmie, abnormální EKG		Srdeční zástava
<b>Cévní poruchy</b>		Hypertenze, hypotenze, bledost			Šok
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Neonatální cyanóza	Bronchospasmus, hypoventilace, dysfonie, kašel, škytání, porucha dýchání		Dechová zástava, apnoe, respirační deprese, plicní otok, laryngospasmus
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Zvracení, nauzea			

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Svědění	Změna zbarvení kůže	Alergická dermatitida, hyperhidróza, vyrážka, neonatální vyrážka, suchá kůže		Erytém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Svalové záškuby	Bolest zad, neonatální hypotonie, svalová ztuhlost		Svalové stahy
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		Retence moči, inkontinence			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Pyrexie	Hypotermie, snížení tělesné teploty, zvýšení tělesné teploty, zimnice, 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 prostřednictvím webového na adresu:

[sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### *Příznaky*

Předávkování přípravkem Sufenta je manifestováno jako vystupňování jeho farmakologických účinků. Může se vyskytnout dechový útlum, který může kolísat od bradypnoe k apnoe.

### *Léčba*

Rozvoj hypoventilace nebo apnoe vyžaduje podání kyslíku a asistované nebo řízené dýchání. Použití specifického opioidního antagonisty umožní eliminovat dechový útlum. To nebrání využití dalších okamžitých podpůrných opatření. Vždy je nutné mít na paměti, že dechový útlum může trvat déle než působení antagonisty, proto může být někdy zapotřebí přistoupit k opakované aplikaci.

Je-li dechový útlum spojen s rozvojem muskulární rigidity, lze pro posílení činnosti dechového ústrojí aplikovat intravenózně neuromuskulární blokátory.

Pacienta je nutné bedlivě sledovat, zejména tělesnou teplotu a adekvátní hydrataci. Při hypotenzi je zapotřebí posoudit možnost hypovolémie a je-li přítomna, přistoupit k dodání vhodných parenterálních roztoků.



## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Opioidní anestetikum, sufentanil

ATC kód: N01AH03

#### Mechanismus účinku

Sufentanil je vysoce účinné opioidní centrální anestetikum (u člověka 7 - 10x účinnější než fentanyl) se širokým bezpečnostním indexem ( $LD_{50}/ED_{50}$  pro nejnižší stupeň analgezie) u laboratorních potkanů, index 25 211 je vyšší než pro fentanyl (277) a morfin (69,5).

Intravenózně aplikovaný sufentanil vykazuje rychlý nástup účinku. Omezená kumulace a rychlá eliminace z tkání umožňuje rychlý návrat k normálu. Hloubka analgezie je závislá na dávce a může být regulována dle intenzity bolesti při chirurgickém výkonu.

Jako ostatní opioidní anestetika může sufentanil v závislosti na dávce a rychlosti aplikace způsobit muskulární rigiditu, euforii, miózu a bradykardii.

Histaminový test neprokázal možnost uvolňování histaminu u pacientů, kterým byla Sufenta aplikována. Všechny účinky sufentanilu jsou okamžitě a plně antagonizovány specifickým opioidním antagonistou naloxonem.

#### EPIDURÁLNÍ PODÁNÍ:

Při epidurální aplikaci zajišťuje Sufenta spinální analgezii s rychlým nástupem (5 - 10 minut) a středním trváním účinku (obvykle 4 – 6 hodin).

#### *Pediatrická populace*

Průměrný nástup byl  $3,0 \pm 0,3$  minuty a průměrné trvání analgezie bylo  $198 \pm 19$  minut po epidurálním podání  $0,75 \mu\text{g/kg}$  sufentanilu u 15 dětí ve věku 4 až 12 let.

Sufentanil byl epidurálně podán pouze omezenému množství dětí ve věku 3 měsíce až 1 rok jako jednorázový bolus  $0,25 - 0,75 \mu\text{g/kg}$  při nutnosti tlumení bolesti v pooperačním období.

U dětí starších než 3 měsíce poskytl epidurální bolus dávky  $0,1 \mu\text{g/kg}$  sufentanilu následovaný epidurální infuzí  $0,03 - 0,3 \mu\text{g/kg/hod}$  v kombinaci s amidovým lokálním anestetikem dostatečně účinnou pooperační analgezii až po dobu 72 hodin u pacientů po chirurgickém výkonu v subumbilikální oblasti.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sufentanil je syntetický opioid s  $\mu$ -agonistickým farmakologickým účinkem.

#### *Distribuce*

Farmakokinetická hodnocení, při nichž byly podávány dávky  $250 - 1\,500 \mu\text{g}$  i.v., které umožnily dlouhodobé odběry krve a stanovení léčivé látky, prokázala: sekvenční biologický poločas 2,3 - 4,5 minuty a 35 - 73 minut,  $V_c$  (volume of distribution of the central compartment = distribuční objem centrálního kompartmentu)  $14,2 \text{ l}$  a  $V_{dss}$  (distribution volume at steady state = distribuční objem v rovnovážném stavu)  $344 \text{ l}$ . Sekvenční distribuční poločas, avšak nikoli výsledný poločas (pohybující se od 4,1 hodiny po  $250 \mu\text{g}$  do 10 - 16 hodin po  $500 - 1\,500 \mu\text{g}$ ), určoval pokles plazmatických hladin sufentanilu od terapeutických k normálu. Farmakokinetika sufentanilu je lineární.

Při epidurální aplikaci je dosaženo vrcholových plazmatických koncentrací do 10 minut a tyto koncentrace jsou 4 - 6x nižší než při intravenózní aplikaci. Podání adrenalinu ( $50 - 75 \mu\text{g}$ ) dále snižuje počáteční rychlou absorpci o 25 - 50 %.

Vazba sufentanilu na plazmatické bílkoviny je asi 92,5 %. Vazba na plazmatické bílkoviny u dětí je ve

srovnání s dospělými nižší a vzrůstá s věkem.

#### *Biotransformace*

Játra a tenké střevo jsou hlavními místy biotransformace. Sufentanil je metabolizován zejména lidským jaterním enzymem cytochromu P450 3A4.

#### *Eliminace*

Střední terminální eliminační poločas sufentanilu je 784 minut (rozpětí 656 – 938 minut). Vzhledem k omezení možnosti detekce při stanovení byl eliminační poločas sufentanilu významně kratší (240 minut) po podání dávky 250 µg než po dávce 1 500 µg. Plazmatická clearance je 917 ml/minutu. Přibližně 80 % podané dávky se vyloučí během 24 hodin a pouze 2 % dávky jsou vyloučena jako nezměněné léčivo.

#### *Zvláštní populace*

##### *Porucha funkce jater*

U cirhotických pacientů jsou ve srovnání s kontrolami lehce zvýšeny distribuční objem a celková clearance. To vede k značnému prodloužení poločasu o přibližně 30 % a vyžaduje prodloužené pooperační monitorování (viz bod 4.4).

##### *Porucha funkce ledvin*

Distribuční objem v rovnovážném stavu, celková clearance a terminální eliminační poločas u pacientů na dialýze nebo s transplantací ledviny se od zdravých kontrol neliší. Volná frakce sufentanilu v této populaci se neliší od zdravých pacientů.

##### *Pediatrická populace*

Informace o farmakokinetice u dětí jsou omezené.

### **INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ**

Vazba na plazmatické bílkoviny u dětí je ve srovnání s dospělými nižší a vzrůstá s věkem.

U novorozenců se sufentanil váže na bílkoviny přibližně z 80,5 % ve srovnání s 88,5 % u kojenců, 91,9 % u dětí a 92,5 % u dospělých.

Po podání intravenózního bolusu 10 – 15 µg/kg sufentanilu pediatrickým pacientům podstupujícím chirurgický výkon na srdci lze farmakokinetiku sufentanilu popsat triexponenciální křivkou jako u dospělých (Tabulka 2). Ukázalo se, že clearance upravená podle tělesné hmotnosti je vyšší u kojenců a dětí ve srovnání s dospívajícími, jejichž clearance je podobná clearance u dospělých. U novorozenců byla clearance významně snížena a vykazovala velkou variabilitu (v rozmezí 1,2 až 8,8 ml/min/kg, s jednou odlehlou hodnotou 21,4 ml/min/kg). Novorozenci vykazovali větší distribuční objem v ustáleném stavu a prodloužený poločas eliminace. Farmakodynamické rozdíly způsobené rozdíly ve farmakokinetických parametrech mohou být vyšší, vezme-li se v úvahu nevázaná frakce.

**Tabulka 2: Průměrné farmakokinetické parametry sufentanilu u dětí po podání sufentanilu 10 – 15 µg/kg jako jednorázový intravenózní bolus (n = 28)**

Věková skupina	n	V <sub>dss</sub> (l/kg) Průměr (± SD)	T <sub>1/2β</sub> (min) Průměr (± SD)	Cl (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 upravená podle tělesné hmotnosti;
n	počet pacientů zahrnutý v analýze;
SD	směrodatná odchylka;
$T_{1/2\beta}$	poločas eliminace;
$V_{dss}$	distribuční objem v ustáleném stavu. Uvedená věková rozmezí odpovídají věkovým rozmezím hodnocených dětí.

## EPIDURÁLNÍ PODÁNÍ

Po epidurálním podání 0,75 µg/kg sufentanilu 15 dětem ve věku 4 až 12 let byly hladiny v plazmě po 30, 60, 120 a 240 minutách po injekci v rozmezí  $0,08 \pm 0,01$  až  $0,10 \pm 0,01$  ng/ml.

U 6 dětí ve věku 5 až 12 let, kterým bylo podáno 0,6 µg/kg sufentanilu ve formě bolusu následovaného kontinuální epidurální infuzí obsahující 0,08 µg/kg/hod sufentanilu a 0,2 µg/kg/hod bupivakainu po 48 hodin, bylo maximálních koncentrací dosaženo přibližně za 20 minut po podání bolusu a byly v rozmezí od neměřitelných ( $< 0,02$  ng/ml) do 0,074 ng/ml.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické účinky byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu v klinickém použití.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Injekční roztok nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

V případě potřeby lze přípravek Sufenta/Sufenta Forte mísit s intravenózními roztoky chloridu sodného nebo glukózy. Tyto roztoky jsou kompatibilní s plastickými infúzními sety a mají být spotřebovány okamžitě.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

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

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

**SUFENTA:** bezbarvá skleněná ampulka, vložka z plastické hmoty, krabička

Velikost balení: 5x 2 ml a 10x 2 ml

**SUFENTA FORTE:** bezbarvá skleněná ampulka, papírová vložka, krabička

Velikost balení: 5x 1 ml, 10x 1 ml, 5x 5 ml a 10x 5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

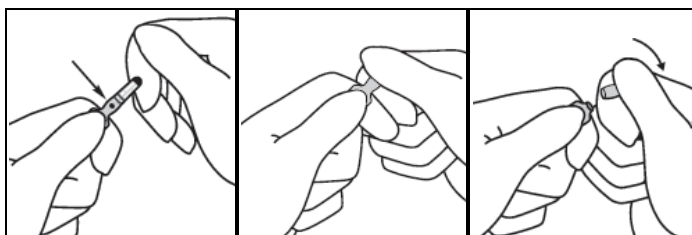
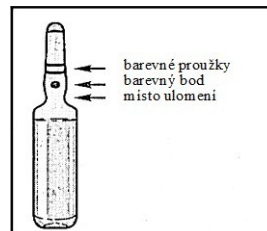
Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a podléhá příslušným ustanovením zákona o návykových

látkách. Omamná látka I.

Při otvírání ampulky používejte ochranné rukavice.

Návod k otevření ampulky:

1. Podržte ampulku mezi palcem a ukazováčkem tak, aby zúžená část zůstala volná.
2. Druhou rukou uchopte zúženou část ampulky tak, že opřete krček ampulky o ukazováček, palec přitiskněte na barevně označený bod souběžně s barevnými proužky.
3. Přidržujte palec na označeném místě a ulomte zúženou část ampulky. Držte ampulku pevně v ruce.



Při náhodném potřísnění pokožky opláchněte postižené místo vodou. Nepoužívejte mýdlo, alkohol nebo jinou čistící látku, která by mohla způsobit chemickou nebo fyzikální abrazi kůže.

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32, 2252TR  
Voorschoten  
Nizozemsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Sufenta: 65/309/91-A/C  
Sufenta Forte: 65/309/91-B/C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 9. 1991  
Datum posledního prodloužení: 23. 9. 2015

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 1. 2026