

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sufentanil Chiesi, 5 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera:

5 mikrogramów (µg) sufentanilu (*Sufentanilum*) w postaci 7,5 mikrogramów cytrynianu sufentanilu. Jedna ampułka 10 ml zawiera 50 mikrogramów sufentanilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,15 mmol (3,54 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (pH 3,5 - 5,0), bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Znieczulenie do wszystkich zabiegów chirurgicznych u pacjentów poddanych intubacjidotchawiczej i mechanicznej wentylacji:
 - jako środek przeciwbólowy podczas wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego;
 - jako środek znieczulający do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego.
- Zewnątrzoponowo jako środek przeciwbólowy uzupełniający w znieczuleniu zewnątrzoponowym bupiwakainą:
 - w leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach chirurgii ogólnej, zabiegach chirurgicznych na klatce piersiowej, po zabiegach ortopedycznych oraz po cięciu cesarskim;
 - w leczeniu bólu podczas porodu i porodu przez pochwę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:

Sufentanyl powinien być podawany wyłącznie przez anestezjologów lub innych lekarzy, którym znane są działania i zastosowanie leku, lub pod ich nadzorem. Podanie zewnątrzoponowe musi być wykonywane wyłącznie przez lekarza posiadającego odpowiednie doświadczenie w technice zewnątrzoponowego podania leku. Przed podaniem leku należy sprawdzić prawidłowe umiejscowienie igły lub cewnika.

Dawkowanie należy ustalić dla każdego pacjenta indywidualnie, zależnie od jego wieku, masy ciała i stanu klinicznego (rozpoznanie kliniczne, równocześnie stosowanego leczenia, rodzaju znieczulenia ogólnego, długości trwania i typu zabiegu chirurgicznego). Podczas podawania dawek uzupełniających, należy brać pod uwagę działanie dawki początkowej.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia bradykardii, zaleca się podanie w iniekcji małej dawki jednego z leków przeciwcholinergicznym bezpośrednio przed wprowadzeniem znieczulenia ogólnego. Nudnościom i wymiotom można zapobiec podając leki przeciwwymiotne.

Dawkowanie:

PODANIE DOŻYLNNE

Dorośli i młodzież:

- Jako środek przeciwbólowy w znieczuleniu ogólnym wprowadzanym i podtrzymywanym kilkoma środkami znieczulającymi:

Dawka początkowa: 0,5 do 2 mikrogramów/kg masy ciała - podana w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub w ciągłym wlewie dożylnym przez 2 do 10 minut. Długość działania leku zależy od dawki. Dawka 0,5 mikrogramów/kg mc. działa przez około 50 minut.

Dawka podtrzymująca: 10 do 50 mikrogramów (ok. 0,15 do 0,7 mikrogramów/kg mc.) - podana dożylnie w razie klinicznych objawów ustępowania znieczulenia.

Faza ustępowania - w tej fazie dawkę należy zmniejszać bardzo powoli.

- Jako środek znieczulający do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego:

Dawka początkowa: 7 do 20 mikrogramów/kg mc. - podana w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub w krótko trwającym wlewie dożylnym przez 2 do 10 minut.

Dawka podtrzymująca: 25 do 50 mikrogramów (ok. 0,36 do 0,7 mikrogramów/kg mc.) – podana dożylnie w razie klinicznych objawów ustępowania znieczulenia ogólnego. Dawki podtrzymujące wynoszące 25 do 50 mikrogramów sufentanylu zwykle są wystarczające do zachowania stabilności układu krążenia w czasie znieczulenia ogólnego.

Uwaga: Dawki podtrzymujące należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta i przewidywanego czasu, jaki pozostał do zakończenia operacji.

Dzieci:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sufentanylu dożylnie u dzieci w wieku do 2 lat udokumentowano tylko w ograniczonej liczbie przypadków.

- Do wprowadzania i podtrzymywania znieczulenia ogólnego w czasie operacji na sercu i naczyniach lub w zabiegach chirurgii ogólnej, wraz z podawaniem 100% tlenu zaleca się następujące dawki:

–	noworodki i dzieci w wieku do 3 lat	5 do 15 mikrogramów/kg mc.
–	dzieci w wieku do 12 lat	5 do 20 mikrogramów/kg mc.

Uwaga: Dawki podtrzymujące należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta i przewidywanego czasu, jaki pozostał do zakończenia operacji. Ze względu na większy klirens leku u dzieci, można podawać dzieciom większe dawki lub zwiększać częstość dawek. Sufentanylny podawany pacjentom w monoterapii we wstrzyknięciu nie wystarczał do osiągnięcia dostatecznego znieczulenia ogólnego i chorzy wymagali podania dodatkowych środków znieczulających.

PODANIE ZEWNĄTRZOPONOWE

jako środek przeciwbólowy uzupełniający w znieczuleniu zewnątrzoponowym bupiwakainą:

- W leczeniu bólu pooperacyjnego po zabiegach chirurgii ogólnej, zabiegach chirurgicznych na klatce piersiowej, po zabiegach ortopedycznych oraz po cięciu cesarskim:

Śródoperacyjnie można podać zewnątrzoponowo dawkę nasycającą: 10 do 15 ml 0,25% roztworu bupiwakainy razem z 1 mikrogramem sufentanylu/ml.

W okresie pooperacyjnym należy podawać 0,175% roztwór bupiwakainy w ciągłym zewnątrzoponowym wlewie razem z 1 mikrogramem sufentanylu/ml jako wlew uzupełniający w celu uzyskania efektu przeciwbólowego, z szybkością początkową 5 ml/h, a w celu podtrzymania efektu – z indywidualnie dostosowaną szybkością od 4 do 14 ml/h. Na żądanie można podawać dodatkowe

wstrzyknięcia w bolusie dawki po 2 ml. Zaleca się zachowanie 20 minutowego czasu blokady.

- W leczeniu bólu podczas porodu i porodu przez pochwę:

Równoczesne dodanie 10 mikrogramów sufentanylu w czasie znieczulenia zewnątrzoponowego bupiwakainą (roztwór 0,125% - 0,25%) wydłuża i nasila działanie przeciwbólowe. Wykazano, że optymalna objętość do wstrzyknięcia wynosi 10 ml. W celu lepszego wymieszania substancji, należy najpierw pobrać sufentanyln, a następnie bupiwakainę w żądanych proporcjach.

Optymalną objętość 10 ml można uzyskać poprzez rozcieńczenie mieszaniny substancji 0,9 % roztworem chlorku sodu. W razie konieczności, można podać dwa kolejne wstrzyknięcia mieszaniny obu leków. Nie należy podawać dawki całkowitej większej niż 30 mikrogramów sufentanylu.

Uwaga: Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sufentanylu podawanego zewnątrzoponowo u dzieci zostało udokumentowane jedynie w ograniczonej liczbie przypadków.

Specjalne środki ostrożności dotyczące dawkowania:

Pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni potrzebują z reguły mniejszych dawek.

U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania sufentanylu nie jest przedłużony, ale może zaistnieć zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości ze strony układu krążenia.

Wybraną dawkę całkowitą należy podawać ostrożnie, w przypadku istnienia jednej z następujących chorób: niewyrównana niedoczynność tarczycy, choroba płuc, szczególnie ze zmniejszeniem pojemności życiowej, otyłość, alkoholizm. W tych przypadkach wskazana jest dłuższa obserwacja pacjenta po operacji.

W razie niewydolności nerek lub wątroby, uwzględnić należy możliwość zmniejszonego wydalania sufentanylu, i wtedy dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Przewlekłe chorzy otrzymujący opioidy lub z uzależnieniem od opioidów w wywiadzie, mogą potrzebować większych dawek.

Długość stosowania sufentanylu zależy od czasu trwania operacji.

Roztwór do wstrzykiwań można podawać jednorazowo lub wielokrotnie. Należy unikać podawania sufentanylu w jednej szybko wstrzykiwanej dawce (bolusie). Jeżeli razem z sufentanylnem podaje się jeden z leków uspokajających, to należy go podać w oddzielnym wstrzyknięciu.

Czas trwania podania zewnątrzoponowego zależy od rozwoju stanu klinicznego pacjenta. Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania leku dłużej niż przez pięć dni pooperacyjnych.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie sufentanylu jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nietolerancją na którykolwiek ze składników produktu leczniczego lub inne analogi morfiny.

Nie stosować dożylnie w trakcie porodu, jak i przed zaciśnięciem pępowiny w trakcie zabiegu cięcia cesarskiego, ze względu na możliwość wystąpienia zahamowania czynności oddechowej u noworodka. Podczas podania zewnątrzoponowego, w przeciwieństwie do podania dożylnego, sufentanyln w dawkach do 30 µg nie wpływa na stan matki i noworodka (patrz punkt 4. 6).

Sufentanylu nie należy stosować:

- u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na sufentanyln lub inne opioidy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów, u których należy unikać stosowania leków działających hamująco na ośrodek oddechowy;

- u pacjentów z ostrą porfirią wątrobową;
- u pacjentów leczonych równocześnie inhibitorami MAO lub u których inhibitory MAO stosowano w ostatnich 14 dniach (patrz punkt 4.5).

Zewnątrzoponowo sufentanylu, podobnie jak innych opioidów, nie należy podawać w przypadku:

- ciężkiego krwotoku lub wstrząsu,
- posocznicy,
- zakażenia w miejscu podania,
- zaburzeń hemostazy, takich jak trombocytopenia lub koagulopatia,
- prowadzenia leczenia przeciwzakrzepowego,
- stosowania innych produktów leczniczych i stanów medycznych, które stanowią przeciwwskazanie do podania zewnątrzoponowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Warunkami użycia sufentanylu są intubacja dotchawicza i mechaniczna wentylacja pacjenta.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich silnych opioidów:

Zahamowanie czynności oddechowej jest zależne od dawki sufentanylu i może być zniesione przez podanie specyficznych antagonistów opioidowych (nalokson). Ponieważ zahamowanie czynności oddechowej może utrzymywać się dłużej niż efekt działania antagonisty opioidowego, może być konieczne powtórzenie dawki. Dawka oraz przerwa między kolejnymi dawkami antagonisty opioidowego zależą od uprzednio podanej dawki sufentanylu i czasu jej podania.

Głębokiemu znieczuleniu ogólnemu może towarzyszyć znaczne zahamowanie czynności oddechowej. Może się ona utrzymywać w okresie pooperacyjnym, a w przypadku, gdy sufentanylny był podany dożylnie, może dochodzić do ponownego jej wystąpienia. Dlatego pacjentów należy objąć właściwą opieką. Należy zapewnić łatwy dostęp do aparatury do przeprowadzenia resuscytacji oraz zapewnić możliwość podania antagonistów opioidowych. Hiperwentylacja w trakcie znieczulenia może zmieniać odpowiedź pacjenta na CO₂, wpływając na czynność oddechową w okresie pooperacyjnym.

Zaburzenia oddychania związane ze snem

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania związane ze snem, w tym ośrodkowy bezdech senny (ang. *central sleep apnea*, CSA) oraz hipoksemię związaną ze snem. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów z CSA należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Możliwe jest wystąpienie wzmoczonego napięcia mięśni, włącznie z mięśniami klatki piersiowej, ale można tego uniknąć zachowując następujące środki ostrożności: powolne wstrzyknięcie dożylnie (w przypadku mniejszych dawek jest to zazwyczaj wystarczający środek zapobiegawczy), uprzednie podanie benzodiazepin lub leków zwiotczających mięśnie.

Hiperalgacja opioidowa

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, w razie niedostatecznej kontroli bólu w odpowiedzi na zwiększoną dawkę sufentanylu, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgacji opioidowej. Wskazane może być zmniejszenie dawki sufentanylu, przerwanie leczenia lub weryfikacja leczenia.

Mogą wystąpić ruchy (mio)kloniczne niepadaczkowe.

Podanie pacjentowi zbyt małej dawki leku przeciwcholinergicznego, lub stosowanie sufentanylu w skojarzeniu z lekami zwiotczającymi mięśnie nie wykazującymi działania wagalitycznego, może wywołać bradykardię, a nawet zatrzymanie akcji serca. Bradykardię można leczyć atropiną. Tachykardia spowodowana podaniem pankuronium może przeważać nad wywołaną bradykardią.

Opioidy mogą wywoływać niedociśnienie, szczególnie u pacjentów z hipowolemią. Należy podjąć odpowiednie środki w celu utrzymania ciśnienia tętniczego na stałym poziomie.

U pacjentów z upośledzeniem mechanizmu kompensacji wewnątrzczaszkowej należy unikać podawania leków opioidowych w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Zdarzało się u takich pacjentów, że przejściowemu obniżeniu średniego ciśnienia tętniczego towarzyszył krótkotrwały spadek mózgowego ciśnienia perfuzyjnego.

U pacjentów długotrwale stosujących opioidy, lub u których w wywiadzie stwierdzono uzależnienie od leków opioidowych w przeszłości, może być konieczne stosowanie większych dawek.

Zaleca się zmniejszenie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku lub wycieńczonych.

Zwiększanie dawki opioidów w celu ustalenia dawki optymalnej należy przeprowadzać ostrożnie w przypadku pacjentów, u których występuje: niewyrównana niedoczynność tarczycy, choroba płuc, zmniejszona pojemność zapasowa płuc, alkoholizm, upośledzona czynność wątroby lub nerek. Takich pacjentów należy dłużej obserwować po operacji.

Wpływ na układ pokarmowy

Sufentanył, jako agonista receptorów opioidowych μ , może spowalniać motorykę przewodu pokarmowego. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania sufentanyłu u pacjentów, u których istnieje ryzyko niedrożności jelit.

Sufentanył, jako agonista receptorów opioidowych μ , może spowodować skurcz zwieracza Oddiego. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania sufentanyłu u pacjentów z chorobami dróg żółciowych, w tym także z ostrym zapaleniem trzustki.

Podając lek zewnątrzoponowo, należy zachować ostrożność w przypadku stwierdzenia zahamowania lub zaburzeń czynności oddechowej oraz w przypadku zagrożenia dla płodu. Pacjenta należy poddać wnikliwej obserwacji przynajmniej przez 1 godzinę po podaniu każdej dawki ze względu na możliwość wystąpienia wczesnego zahamowania czynności oddechowej. Z uwagi na możliwe zmiany częstości akcji serca płodu podczas podania zewnątrzoponowego, należy monitorować częstość akcji serca, a w razie konieczności leczyć jej zaburzenia.

Podobnie, jak w przypadku innych opioidów, można się spodziewać, że noworodek będzie szczególnie wrażliwy na działanie sufentanyłu hamujące ośrodek oddechowy. Dane dotyczące dożylnego podawania sufentanyłu u małych dzieci są ograniczone, dlatego przed zastosowaniem tego leku u noworodków i małych dzieci należy starannie rozważyć stosunek spodziewanych korzyści do możliwego ryzyka. Ze względu na dużą zmienność parametrów farmakokinetycznych u noworodków istnieje ryzyko podania dożylnie zbyt dużej lub zbyt małej dawki sufentanyłu w okresie noworodkowym. Patrz także punkt 4.2.

Bezpieczeństwo i skuteczność sufentanyłu podawanego zewnątrzoponowo u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia nie zostało jeszcze ustalone (patrz punkt 4.2).

Tolerancja i zaburzenie używania opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Ze względu na swoje właściwości przypominające działanie morfiny sufentanył może wywoływać uzależnienie. Uzależnienie nie rozwinię się, jeżeli sufentanył stosowany jest tylko do operacji jako środek znieczulający. Uzależnienie może wystąpić po długotrwałym stosowaniu w oddziałach intensywnej terapii, gdzie podawane są coraz większe dawki sufentanyłu w celu osiągnięcia zadowalającego efektu przeciwbólowego. Po leczeniu trwającym ponad tydzień, mogą już wystąpić objawy abstynencji, a po dwutygodniowym leczeniu jest to nawet prawdopodobne.

W związku z tym podaje się następujące zalecenia:

1. Dawki nie powinny być większe niż to konieczne.
2. Zmniejszanie dawek powinno być stopniowe, w ciągu kilku dni.
3. W razie potrzeby, w celu zwalczania objawów zespołu abstynencyjnego można zastosować klonidynę.

Po wielokrotnym podaniu opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenie związane z używaniem opioidów (ang. *opioid use disorder, OUD*).

Nadużywanie albo celowe niewłaściwe stosowanie produktu leczniczego Sufentanil Chiesi może prowadzić do przedawkowania lub zgonu. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia stosowania substancji psychoaktywnych (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), u czynnych palaczy lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. duża depresja, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Pacjenci będą wymagać monitorowania pod kątem zachowań związanych z poszukiwaniem narkotyków (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po kolejne recepty na lek). Obejmuje to weryfikację jednocześnie stosowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). W przypadku pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą terapii uzależnień.

Przerwanie leczenia i zespół odstawienia

Wielokrotne podawanie w krótkich odstępach czasu przez dłuższy czas może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienia po przerwaniu leczenia. W rzadkich przypadkach po nagłym przerwaniu leczenia, szczególnie po długotrwałym podawaniu przez ponad trzy dni, zgłaszano występowanie objawów odstawienia sufentanilu, w tym tachykardii, nadciśnienia i pobudzenia. W zgłoszonych przypadkach korzystne było wznowienie podawania produktu i stopniowe zmniejszanie dawki podawanej we wlewie. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sufentanil Chiesi u poddawanych mechanicznej wentylacji pacjentów oddziałów intensywnej terapii przez okres leczenia dłuższy niż trzy dni.

Produkt leczniczy Sufentanil Chiesi zawiera 0,15 mmol (3,54 mg) sodu na mililitr roztworu.

Produkt leczniczy zawiera 35,4 mg sodu w ampułce 10 ml, co odpowiada 1,77% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy wziąć to pod uwagę podając duże objętości roztworu (np. ponad 6,5 ml, co odpowiada ponad 1 milimolowi sodu) pacjentom ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Produkt leczniczy może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, takie jak barbiturany, etomidat, pochodne benzodiazepiny, neuroleptyki, opioidy, halogenowe środki anestetyczne i inne substancje nieselektywnie hamujące ośrodkowy układ nerwowy (np. alkohol), mogą nasilać depresję oddechową wywołaną przez substancje narkotyczne. W razie jednoczesnego stosowania jednego z ww. leków i sufentanilu, dawki jednego lub obu leków należy zmniejszyć.

Równoczesne podawanie sufentanilu i benzodiazepin może wywołać spadek ciśnienia tętniczego.

Jeżeli pacjenci przyjmowali takie leki, konieczne będzie obniżenie dawki sufentanilu. Podobnie, po podaniu sufentanilu, należy zmniejszyć dawkę innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy.

Równoczesne stosowanie sufentanilu i wekuronium lub suksametonium może wywoływać bradykardię, zwłaszcza jeżeli tętno było już zwolnione (np. u pacjentów otrzymujących blokery kanału wapnia lub β -adrenolityki). Zaleca się zmniejszenie dawki jednego lub obu leków.

W przypadku równoczesnego stosowania dużych dawek sufentanilu w roztworze do iniekcji oraz podtlenku azotu może dojść do spadku ciśnienia tętniczego, zmniejszenia częstości akcji serca i minutowej pojemności serca.

Sufentanyl jest metabolizowany głównie przy udziale izoenzymu 3A4 cytochromu P450, jednak *in vivo* nie obserwowano inhibicji jego działania przez erytromycynę (znany inhibitor cytochromu P450 3A4). Pomimo braku danych klinicznych, dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują na możliwość spowalniania metabolizmu sufentanylu przez inne silne inhibitory cytochromu P450 3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir). Mogłoby to zwiększać ryzyko długotrwałej lub opóźnionej depresji oddechowej. Jednoczesne stosowanie tego typu leków wymaga, aby pacjent znajdował się pod szczególną opieką i ścisłą obserwacją. Zwłaszcza może być konieczne obniżenie dawki sufentanylu.

Jednoczesne podawanie sufentanylu z lekiem serotonergicznym, takim jak selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI) lub inhibitor monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase inhibitor*, MAOI), może zwiększać ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu. Inhibitorów monoaminooksydazy nie wolno przyjmować w ciągu 2 tygodni przed podaniem leku Sufentanal Chiesi lub równocześnie z nim.

Gabapentynoidy

Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów (gabapentyny i pregabaliny) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania sufentanylu w postaci dożylniej u kobiet w ciąży, chociaż badania na zwierzętach nie wykazały powstawania ciężkich wad rozwojowych płodu. Tak jak w przypadku innych leków, należy ocenić ryzyko w stosunku do korzyści dla pacjenta.

Sufentanyl przenika przez łożysko.

Stosowanie dożylnie w trakcie porodu, jak i przed zaciśnięciem pępowiny w trakcie zabiegu cięcia cesarskiego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kontrolowane badania kliniczne przeprowadzane podczas porodu wykazały, że sufentanyl podany zewnątrzoponowo w dawkach do 30 mikrogramów, jako środek uzupełniający do bupiwakainy, nie wykazywał szkodliwego działania zarówno na matkę jak i noworodka, jednakże podanie dożylnie jest przeciwwskazane podczas porodu. Po podaniu zewnątrzoponowym dawki całkowitej nie większej niż 30 mikrogramów, stwierdzono średnie stężenie w osoczu krwi pępowinowej wynoszące 0,016 nanogram/ml.

Zawsze w gotowości do użycia powinno znajdować się antidotum dla dziecka.

Karmienie piersią

Sufentanyl przenika do mleka ludzkiego. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania sufentanylu kobiecie karmiącej piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjent może prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny dopiero po upływie stosownego czasu od podania sufentanylu. Pacjenta należy odprowadzić do domu i poinformować o zakazie spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania sufentanylu oceniano u 650 uczestników 6 badań klinicznych, którym podawano sufentanyl. 78 spośród 650 pacjentów uczestniczyło w 2 badaniach klinicznych sufentanylu podawanego dożylnie, jako środka do wywołania lub podtrzymania znieczulenia u pacjentów poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym (wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych lub zabiegi na otwartym sercu). Pozostałych 572 pacjentów uczestniczyło w 4 badaniach, w których sufentanyl podawano zewnątrzoponowo, jako środek przeciwbólowy po przebytych zabiegu, lub jako uzupełniający lek przeciwbólowy podawany w trakcie porodu zewnątrzoponowo, jednocześnie z

bupiwakainą. Uczestnikom tym podawano co najmniej 1 dawkę sufentanylu, i zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa. Na podstawie zebranych danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z wszystkich wymienionych badań klinicznych, najczęściej zgłaszanymi (częstość występowania $\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi były (częstość podana w %): nadmierne uspokojenie (19,5), świąd (15,2), nudności (9,8) oraz wymioty (5,7).

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem sufentanylu, w tym te wymienione powyżej, które zgłaszano w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Zastosowano następującą konwencję dotyczącą częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane produktu leczniczego			
	Częstość			
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Nieżyt nosa	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Wstrząs anafilaktyczny, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne			Apatia, nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego	Nadmierne uspokojenie	Drgawki u niemowląt, zawroty głowy, ból głowy	Ataksja, dyskineza u noworodków, dystonia, hiperrefleksja, zwiększone napięcie mięśniowe, hipokinezja u noworodków, senność	Śpiączka, drgawki, mimowolne skurcze mięśni
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia	Zwężenie źrenic
Zaburzenia serca		Tachykardia	Blok przedsionkowo-komorowy, sinica, bradykardia, arytmia, nieprawidłowości w zapisie EKG	Zatrzymanie akcji serca
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze,		Wstrząs

		niedociśnienie tętnicze, błądź		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Sinica u noworodków	Skurcz oskrzeli, hipowentylacja, dysfonia, kaszel, czkawka, zaburzenia oddychania`	Zatrzymanie akcji oddechowej, bezdech, depresja oddechowa, obrzęk płuc, skurcz krtani
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty, nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Odbarwienia skóry	Alergiczne zapalenie skóry, nadmierna potliwość, wysypka, wysypka niemowlęca, suchość skóry	Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Drgania mięśni	Ból pleców, Hipotonia niemowlęca, sztywność mięśni	Skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka	Hipotermia, spadek temperatury ciała, wzrost temperatury ciała, dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból	

Do działań niepożądanych występujących bardzo często po podaniu zewnątrzoponowym należą: świąd, uspokojenie i nudności (wszystkie zgłaszane częściej niż działania niepożądane występujące po podaniu dożylnym). Ponadto, może wystąpić wczesne zahamowanie czynności oddechowej. Sufentanył podany zewnątrzoponowo może bardzo rzadko wywoływać odległe zahamowanie czynności oddechowej.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Objawami przedawkowania sufentanylu są nasilone efekty jego działania farmakologicznego. W zależności od wrażliwości osobniczej, obraz kliniczny określa głównie stopień nasilenia depresji oddechowej, który może wahać się od spowolnienia akcji oddechowej do całkowitego bezdechu. **Farmakologiczne działanie leku może wywołać zahamowanie czynności oddechowej nawet po dawkach terapeutycznych (iv.: ponad 0,3 mikrogramów/kg mc.). Sufentanył stosowany jest wyłącznie w ściśle kontrolowanych warunkach, co gwarantuje właściwe opanowanie tych objawów.**

Leczenie

W przypadku zmniejszenia częstości oddechów lub bezdechu należy podawać tlen i stosować oddech wspomagany lub kontrolowany, zgodnie ze wskazaniami. Jeśli jest to wskazane, należy podać swoisty środek o antagonistycznym działaniu, np. nalokson, w celu opanowania zahamowania czynności oddechowej. Nie wyklucza to natychmiastowego podjęcia innych środków zaradczych. Zahamowanie czynności oddechowej może się utrzymywać dłużej, niż efekt działania antagonisty, dlatego może być konieczne podanie jego kolejnych dawek.

W razie jednoczesnego wystąpienia zahamowania czynności oddechowej i sztywności mięśni, może być konieczne podanie dożylnie depolaryzującego środka zwiotczającego, aby ułatwić oddychanie wspomagane lub kontrolowane.

Pacjenta należy starannie obserwować; należy utrzymać właściwą temperaturę ciała oraz bilans płynów. W przypadku znacznego lub nieprzemijającego obniżenia ciśnienia tętniczego należy uwzględnić możliwość wystąpienia hipowolemii, a w przypadku jej stwierdzenia, należy przeciwdziałać podając pozajelitowo odpowiednią ilość płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające działające ogólnie, opioidy znieczulające
Kod ATC: N01AH03

Sufentanył to silnie działający środek przeciwbólowy z grupy opioidów o swoistym agonistycznym działaniu na receptor μ . Powinowactwo do receptora μ jest 7-10 razy większe niż fentanylu. Sufentanył ma dlatego znacznie silniejsze działanie przeciwbólowe niż fentanył, przy czym zostaje utrzymana hemodynamiczna stabilność i dobry dopływ tlenu do mięśnia sercowego.

Maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu kilku minut po dożylnym wstrzyknięciu sufentanylu. Badania farmakologiczne wykazują, że stabilność układu krążenia i zapisu EEG są podobne jak w przypadku fentanylu. Nie występowały objawy ze strony układu odpornościowego ani objawy hemolizy, sufentanył nie powodował też uwalniania histaminy. Podobnie jak inne opioidy, sufentanył może wywołać bradykardię, być może przez działanie na ośrodki układu przywspółczulnego. Zwiększenie częstości skurczów serca wywołane przez pankuronium nie jest znoszone lub tylko częściowo znoszone przez sufentanył.

Sufentanył wykazuje duży wskaźnik bezpieczeństwa u szczura (LD_{50}/ED_{50} dla najniższego stopnia działania przeciwbólowego) - wynosi on 25 211. Wskaźnik ten jest większy niż dla fentanylu (277) lub morfiny (69,5). Ograniczona kumulacja i szybka eliminacja umożliwiają szybkie ustępowanie działania leku. Skuteczność działania przeciwbólowego zależy od dawki, którą podczas operacji

można dostosować do stopnia nasilenia bólu.

Wszystkie działania sufentanylu można natychmiast całkowicie usunąć podając antagonistycznie działający nalokson.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wyniki badań, w których pobrano próbki krwi i mierzono stężenia leku w surowicy przez dłuższy okres po podaniu dożylnym sufentanylu w dawkach od 250 do 1500 mikrogramów, były następujące:

Okresy półtrwania w fazie dystrybucji wynosiły odpowiednio 2,3 - 4,5 min i 35 - 73 min, średni okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji (zakres) wynosił 784 (656 - 938) min. Objętość dystrybucji w centralnym kompartmentcie wynosiła 14,2 litra, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym 344 l, a klirens 917 ml/min. Na podstawie granicy oznaczalności wynikającej z metody, okres półtrwania po dawce 250 mikrogramów był znamienne krótszy (240 min) niż po dawkach 500 – 1500 mikrogramów (10 - 16 godz.).

Stopień spadku stężenia w osoczu z terapeutycznego do subterapeutycznego stężenia był zależny raczej od okresu półtrwania w fazie dystrybucji niż od okresu półtrwania wyznaczonego w fazie eliminacji. W przypadku badanych dawek farmakokinetyka sufentanylu była liniowa.

Biotransformacja sufentanylu zachodzi głównie w wątrobie i jelicie cienkim. Prawie 80% podanej dawki jest eliminowane w ciągu 24 godz., tylko 2% substancji nie ulegało przemianom. Sufentanył wiąże się z białkami osocza w 92,5%.

Po zewnątrzoponowym podaniu sufentanylu w dawce 3 do 30 mikrogramów zdrowym ochotnikom lub kobietom rodzącym, w osoczu stwierdzano bardzo małe stężenia sufentanylu. Sufentanył był również wykrywany w krwi pępowinowej. Maksymalne stężenia sufentanylu w osoczu osiągnęte są w ciągu 10 minut od podania zewnątrzoponowego i są one 4 do 6-krotnie mniejsze od stężeń uzyskiwanych po podaniu dożylnym. Dodanie epinefryny (50 do 75 mikrogramów) zmniejsza początkową szybkość wchłaniania sufentanylu o 25-50%.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Wartość LD₅₀ dla badanych gatunków zwierząt (myszy, świnki morskie, szczury, psy) wynosiła powyżej 10 mg/kg mc.

Jak można było oczekiwać, po podaniu preparatu o działaniu przeciwbólowym i ogólnie znieczulającym, przyczyną śmierci zwierząt było zahamowanie ośrodka oddechowego (patrz też punkt 4.9).

Toksyczność podostra i przewlekła

Po codziennym wstrzykiwaniu sufentanylu przez 1 miesiąc, obserwowano efekty typowe dla leków przeciwbólowych ogólnie znieczulających. U psów występowała ataksja, niedotlenienie, rozszerzenie źrenic i sen, u szczurów wytrzeszcz oczu, sztywność mięśni i zanik odruchu erekcji. Wszystkie zwierzęta przyjmowały mniej pokarmu, co prowadziło do zmniejszenia masy ciała. Nieswoiste objawy toksyczności można odnieść do tego działania, podobnie jak codzienne zmniejszanie się aktywności.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Sufentanył przenika przez barierę łożyskową. U płodów szczurzych maksymalne stężenie leku w osoczu wynosiło 33% wartości stężenia u matki. Szkodliwy wpływ na rozrodczość (zmniejszona płodność, embriotoksyczność, fetotoksyczność, zwiększona śmiertelność noworodków) stwierdzono u królików i szczurów jedynie po dawkach wywierających toksyczny wpływ na matkę (2,5 razy większych niż dawki podawane ludziom przez 10 - 30 dni). Nie obserwowano działania teratogennego.

Działanie mutagenne

Brak danych o mutagennym wpływie sufentanylu.

Działanie rakotwórcze

Brak danych o długoterminowych badaniach rakotwórczego działania u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas cytrynowy 0,01 M

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Cytrynian sufentanylu wykazuje fizyczną niezgodność z diazepamem, lorazepamem, solą sodową fenobarbitalu, fenytoiny i tiopentalu.

6.3 Okres ważności

Okres trwałości przed pierwszym otwarciem opakowania

3 lata.

Okres trwałości po rozcieńczeniu

Wykazano, że rozcieńczone roztwory zachowują stabilność chemiczną i fizyczną przez 72 godziny w temperaturze 25°C (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczone roztwory należy natychmiast zużyć.

Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania, który zazwyczaj nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych, zatwierdzonych warunkach aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić od światła.

Przechowywanie po rozcieńczeniu: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I, z zielono-żółto-żółtymi obwódkami, w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowanie: 5 ampulek po 10 ml roztworu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do wlewów produkt Sufentanil Chiesi można rozcieńczyć roztworem Ringera, 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Rozcieńczony roztwór należy zużyć w ciągu 72 godzin od sporządzenia. W przypadku podania zewnątrzoponowego produkt można mieszać z 0,9% roztworem chlorku sodu i (lub) roztworem bupiwakainy.

Przed podaniem produktu Sufentanil Chiesi należy uważnie obejrzeć zawartość ampulek, by ocenić, czy nie doszło do wytrącenia cząsteczek, uszkodzenia pojemnika lub wszelkich widocznych oznak zniszczenia. W razie stwierdzenia takich wad, roztwór należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16, A-1010 Wiedeń,
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10245

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO