

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sofentil 5 micrograme /ml soluție injectabilă/perfuzabilă
Sofentil 50 micrograme /ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Sofentil 5 micrograme /ml soluție injectabilă/perfuzabilă:
Fiecare ml de soluție conține sufentanil 5 micrograme sub formă de citrat de sufentanil.

Sofentil 50 micrograme /ml soluție injectabilă/perfuzabilă:
Fiecare ml de soluție conține sufentanil 50 micrograme sub formă de citrat de sufentanil.

Excipienți cu efect cunoscut: hidroxid de sodiu și clorură de sodiu.
Fiecare ml de soluție injectabilă conține 0,39 mmol (9 mg) sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă / perfuzabilă.
Soluția este limpede și incoloră, fără particule vizibile, cu pH 4,0 - 6,0 și osmolalitate 250-310 mOsmol / kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

Anestezie și analgezie combinate.

Analgezie epidurală în tratamentul durerii postoperatorii.

Medicament analgezic suplimentar bupivacainei, pentru analgezie epidurală, în timpul travaliului și al nașterii naturale.

Copii și adolescenți:

Intravenos: Sofentil este indicat ca analgezic în timpul inducerii și / sau menținerii anesteziei generale echilibrate, la copiii cu vârsta de peste 1 lună.

Epidural: Sofentil este indicat pentru tratamentul durerii postoperatorii, ca urmare a procedurilor chirurgicale generale, toracice sau ortopedice la copiii cu vârsta de și peste 1 an.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Anestezie și analgezie combinate:

Analgezie: 0,5 - 5 micrograme / kg intravenos

Anestezie: 25 - 50 micrograme / kg intravenos

Analgezie epidurală în tratamentul durerii postoperatorii: 25-50 micrograme.

Agent analgezic suplimentar la naștere: 5 - 20 micrograme administrate epidural.

Administrare intravenoasă

Pentru a evita bradicardia, se recomandă administrarea unei mici doze intravenoase de medicament anticolinergic chiar înainte de inducerea anesteziei (vezi pct. 4.4).

Administrare epidurală

Înainte ca Sofentil să fie injectat, se recomandă verificarea plasării corecte a acului sau a cateterului în spațiul epidural.

Copii și adolescenți

Administrare intravenoasă

Copii ≤ 1 lună (nou-născuți)

Datorită variabilității ridicate a parametrilor farmacocinetici la nou-născuți, recomandările referitoare la doze nu sunt sigure. Vezi de asemenea pct. 4.4 și 5.2.

Copii > 1 lună

Pentru a evita bradicardia, pentru toate dozele se recomandă premedicația cu un medicament anticolinergic (cum ar fi atropina), cu excepția cazului în care aceasta este contraindicată.

Inducerea anesteziei

Sofentil poate fi administrat lent în bolus, în doze de 0,2-0,5 micrograme / kg, timp de 30 de secunde sau mai mult, în combinație cu un medicament anestezic de inducție. În chirurgia majoră (de exemplu chirurgia cardiacă) se pot administra doze de până la 1 microgram / kg.

Mentținerea anesteziei la pacienții ventilați

Sofentil poate fi administrat ca parte a anesteziei combinate. Doza depinde de doza de medicamente anestezice administrate simultan, tipul și durata intervenției chirurgicale. Pentru chirurgia cardiacă, o doză inițială de 0,3-2 micrograme / kg administrată prin injectare lentă în bolus timp de cel puțin 30 de secunde, poate fi urmată de administrări suplimentare în bolus de 0,1-1 micrograme / kg, după cum este necesar, până la un total maxim de 5 micrograme / kg.

Administrare epidurală

La copii, Sofentil trebuie administrat epidural numai de anesteziologi special instruiți în anestezia epidurală pediatrică și în gestionarea efectelor depresive respiratorii ale opioidelor. Accesul la echipamentele de resuscitare și la antagoniștii opioizi trebuie să fie imediat disponibil.

După administrarea epidurală a Sofentil, pacienții pediatrici trebuie monitorizați pentru semne de depresie respiratorie timp de cel puțin 2 ore. Utilizarea sufentanilului administrat epidural la copii și adolescenți a fost documentată într-un număr limitat de cazuri.

Copii ≤ 1 lună (nou-născuți):

Siguranța și eficacitatea sufentanilului la copiii cu vârsta de sub 1 an nu au fost încă stabilite (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Datele disponibile în prezent pentru copiii cu vârsta de peste 3 luni sunt descrise la pct. 5.1, dar nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Pentru nou-născuți și sugari cu vârsta de sub 3 luni, nu există date disponibile.

Copii > 1 an:

O singură doză de sufentanil de 0,25-0,75 micrograme / kg greutate corporală, administrată intra-operativ în bolus, are ca rezultat ameliorarea durerii pentru o perioadă de 1 până la 12 ore. Durata efectivă a analgeziei este influențată de procedura chirurgicală și de administrarea concomitentă a anestezicelor locale epidurale de tip amidă.

Vârstnici (65 de ani și peste) și pacienți debilitați:

La fel ca în cazul altor opioide, pacienții vârstnici și cei debilitați vor necesita doze mai mici.

Doza totală dorită trebuie titrată cu atenție la pacienții cu oricare dintre următoarele afecțiuni:

- Hipotiroidism necompensat;
- Tulburări pulmonare, în special dacă capacitatea vitală este redusă;
- Alcoolism sau insuficiență hepatică și renală (vezi și pct. 4.4).

De asemenea, se recomandă monitorizarea postoperatorie prelungită a acestor pacienți.

Pacienții cu tratament cronic cu opioide sau cu antecedente de abuz de opioide pot necesita doze mai mari.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la sufentanil, la alte opioide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Utilizarea intravenoasă în timpul travaliului sau înainte de ligatura de cordon ombilical în timpul operației de cezariană nu este recomandată, din cauza posibilității deprimării respiratorii la nou-născut. Se poate administra epidural în timpul travaliului, când sufentanilul în doze de până la 30 de micrograme nu influențează starea mamei sau a nou-născutului. Vezi pct. 4.4 și 4. 6.
- Excesul de secreții bronșice;
- Deprimare respiratorie datorită altor medicamente;
- Tulburări în care deprimarea centrului respirator trebuie evitată.

Ca și în cazul altor opioide administrate epidural, sufentanilul nu trebuie administrat în caz de:

- hemoragie severă sau șoc;
- septicemie;
- infecție la locul injectării;
- tulburări ale hemostazei, cum ar fi trombocitopenia și coagulopatia;
- tratamentul cu anticoagulate sau orice altă terapie medicamentoasă concomitentă sau afecțiuni medicale care ar putea contraindica tehnica administrării epidurale.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea intravenoasă a sufentanilului trebuie efectuată numai de anesteziologi cu experiență, în spitale sau alte instituții cu facilități de intubare endotraheală și ventilație mecanică.

Funcțiile vitale ale pacientului trebuie monitorizate în mod curent. Acest lucru include și faza postoperatorie.

Hiperalgezia indusă de opioide

La fel ca în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de sufentanil, trebuie luată în considerare posibilitatea de hiperalgezie indusă de opioide. Pot fi indicate o reducere a dozei, încetarea tratamentului cu sufentanil sau revizuirea tratamentului.

Caracteristici comune opioidelor puternice:

Deprimarea respiratorie este dependentă de doză și poate fi inversată de antagoniști opioizi specifici. Deoarece deprimarea respiratorie poate dura mai mult decât efectul antagonistului opioid, pacientul trebuie monitorizat și pot fi necesare doze suplimentare de antagonist opioid specific.

Anestezia profundă este însoțită de deprimare respiratorie marcată și de pierderea conștienței care poate dura sau se poate reveni în faza postoperatorie.

Hiperventilația în timpul anesteziei poate modifica răspunsul pacientului la CO₂, determinând scăderea oxigenării în perioada de postanestezie.

Riscul deprimării respiratorii prelungite trebuie întotdeauna luat în considerare, iar pacientul trebuie să fie supravegheat corespunzător. Echipamentul de resuscitare și antagoniștii opioizi trebuie să fie ușor disponibile.

Riscul asociat utilizării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate:

Administrarea concomitentă de sufentanil și medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și moarte. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu există alternative de tratament. Dacă se decide prescrierea sufentanil concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză care este eficace, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

În general, se recomandă întreruperea IMAO cu două săptămâni înainte de anestezie sau de proceduri chirurgicale.

Poate să apară rigiditate musculară și deprimare respiratorie. Acest lucru poate fi evitat prin administrare intravenoasă (de obicei doze mici sunt suficiente), premedicație cu benzodiazepine și utilizarea relaxantelor musculare.

Tulburări respiratorii asociate somnului

Opioidelor pot provoca tulburări respiratorii asociate somnului, inclusiv apnee de somn centrală (ASC) și hipoxemie asociată somnului. Utilizarea opioidelor crește riscul de ASC într-o manieră dependentă de doză. La pacienții care prezintă ASC, trebuie luată în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Miastenia gravis:

Sufentanilul poate provoca rigiditate musculară după administrarea intravenoasă, care poate necesita utilizarea de relaxante musculare. De aceea, sufentanilul nu trebuie utilizat la pacienții cu miastenia gravis, utilizarea de relaxante musculare fiind inadecvată pentru acești pacienți.

Se pot produce contracții (mio) clonice non-epileptice.

În cazul în care pacientul a primit o doză mică de anticolinergic sau dacă Sofentil este combinat cu relaxante musculare nonvagolitice, poate să apară bradicardie și, eventual, stop cardiac. Bradicardia poate fi tratată cu atropină.

Opioidelor pot induce hipotensiune arterială, în special la pacienții cu hipovolemie și la pacienții cu insuficiență cardiacă. Dozele de inducere trebuie ajustate și administrate lent pentru a evita deprimarea cardiovasculară. Trebuie luate măsuri adecvate pentru a menține stabilă presiunea arterială.

Se impune prudență la pacienții cu traumatism cerebral craniu și presiune intracerebrală crescută. Injecțiile cu opioide administrate rapid în bolus ar trebui evitate la pacienții cu circulație cerebrală sau intracraniană compromisă, deoarece scăderea pe termen scurt a presiunii arteriale poate fi însoțită de o presiune redusă a perfuziei cerebrale.

Pacienții cu tratament cronic cu opioide, sau cu antecedente de abuz de opiacee, pot necesita doze mai mari.

Toleranța și tulburarea asociată consumului de opioide (abuz și dependență)

Toleranța, dependența fizică și psihologică și tulburarea asociată consumului de opioide (TCO) pot apărea în urma administrării repetate de opioide.

Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare intenționată a Sofentil poate conduce la supradoză și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (inclusiv tulburarea asociată consumului de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări psihice (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Pacienții vor necesita monitorizare pentru semnele de comportament de căutare a drogurilor (de exemplu, solicitări prea timpurii de reprovizionare). Aceasta include analiza medicamentelor administrate concomitent de tip opioid și a medicamentelor psihoactive (cum sunt benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO, trebuie luată în considerare consultarea unui medic specialist în dependențe.

Întreruperea tratamentului și sindromul de sevraj

Administrarea repetată la intervale pe termen scurt pe perioade prelungite, poate duce la apariția sindromului de sevraj după încetarea tratamentului. S-au raportat rareori simptome după întreruperea bruscă a tratamentului cu Sofentil, inclusiv tahicardie, hipertensiune arterială și agitație, în special după administrare prelungită de peste 3 zile. Atunci când au fost raportate aceste cazuri, reintroducerea și diminuarea treptată a perfuziei au fost benefice. Utilizarea Sofentil la pacienții cu ventilație mecanică la terapie intensivă nu este recomandată pentru o durată a tratamentului mai mare de 3 zile.

Efecte gastrointestinale

Sufentanil, fiind un agonist al receptorului μ -opioide, poate încetini motilitatea gastrointestinală. Prin urmare, Sofentil trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc de ileus.

Sufentanilul, fiind un agonist al receptorului μ -opioide, poate cauza un spasm al sfincterului Oddi. Prin urmare, Sofentil trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă boli de tract biliar, inclusiv pancreatită acută.

Se recomandă reducerea dozei la pacienții vârstnici sau la cei debilitați. Deși nu au fost măsurate perioadele de înjumătățire la vârstnici, la acești pacienți s-a observat o frecvență mai mare a tulburărilor circulatorii.

Opioidele trebuie titrate cu prudență la pacienții cu următoarele afecțiuni: hipotiroidism necontrolat, boală pulmonară, scăderea rezervelor respiratorii, alcoolism, insuficiență hepatică sau renală. Acești pacienți necesită o monitorizare postoperatorie prelungită.

Pentru administrarea epidurală, este necesară prudență la pacienții cu deprimare respiratorie sau cu funcția respiratorie compromisă, și la expunerea fetală. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție timp de cel puțin 1 oră după fiecare doză, deoarece poate apărea deprimare respiratorie precoce și de durată.

Frecvența cardiacă fetală se poate modifica în timpul administrării epidurale, prin urmare este necesar ca aceasta se fie monitorizată; poate fi necesar tratament.

Copii și adolescenți

Datorită variabilității ridicate a parametrilor farmacocinetici la nou-născuți, există riscul supradozării sau subdozării sufentanilului administrat intravenos în perioada neonatală. Vezi de asemenea pct. 4.2 și 5.2.

Siguranța și eficacitatea administrării Sofentil la copiii cu vârsta de sub 1 an nu au fost încă stabilite (vezi și pct. 4.2 și 5.1).

Ca în cazul altor opioide, este de așteptat ca nou-născuții și copiii să fie deosebit de sensibili la deprimarea respiratorie provocată de sufentanil. De aceea, la aceștia, balanța beneficiu/risc trebuie evaluată cu atenție înainte ca sufentanilul să fie utilizat.

Acest medicament conține 9 mg de sodiu per ml de soluție injectabilă, echivalentul a 0,45% din doza zilnică recomandată de O.M.S. de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antagoniștii sistemului nervos central (deprimante ale SNC)

Barbituricele, benzodiazepinele, antipsihoticele, anestezicele generale și alte deprimante nespecifice ale SNC (de exemplu alcoolul) pot potența efectul deprimant respirator al opioizilor.

Odată ce pacientul a primit astfel de deprimante ale SNC, va fi necesară o doză mai mică de Sofentil. Utilizarea concomitentă a acestora cu Sofentil la pacienții cu respirație spontană poate crește riscul de deprimare respiratorie, sedare profundă, comă și deces.

Efectul Sofentil asupra altor medicamente

După administrarea Sofentil, doza de deprimante SNC trebuie redusă. Acest lucru este deosebit de important după intervenția chirurgicală, deoarece analgezia profundă este însoțită de deprimare respiratorie marcată, care poate dura sau care poate reveni în perioada postoperatorie.

Administrarea unui agent deprimant al SNC, de exemplu benzodiazepină, în această perioadă, poate crește riscul deprimării respiratorii în mod disproporționat.

La doze mari de sufentanil, administrarea concomitentă de oxid nitric sau chiar doze mici de benzodiazepine (de exemplu, diazepam sau midazolam) poate duce la o reducere a funcției cardiace (scăderea tensiunii arteriale și scăderea debitului cardiac și a ritmului cardiac).

Administrarea sufentanilului cu suxametoniu poate induce bradicardie, mai ales dacă frecvența cardiacă este deja scăzut (de exemplu, la pacienții care primesc blocanți de canale de calciu sau beta-blocante). Prin urmare, se recomandă o reducere adecvată a dozei pentru unul sau ambele medicamente.

Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO)

În cazul tratamentului cu IMAO, cu până la 14 zile înainte de tratamentul cu petidină (opioid), au fost observate interacțiuni care pun viața în pericol la nivelul SNC (agitație, rigiditate musculară, pirexie, convulsii), precum și la nivelul funcției respiratorii și la nivelul funcției circulatorii (deprimare circulatorie, hipotensiune arterială, instabilitate hemodinamică, comă). Aceste interacțiuni nu pot fi excluse în cazul tratamentului cu sufentanil și, prin urmare, se recomandă întreruperea administrării IMAO cu (cel puțin) 2 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală sau de anestezie.

Medicamente serotoninergice

Administrarea sufentanilului concomitent cu un medicament serotoninergic, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) sau inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creșterea riscului de apariție a sindromului serotoninic, o afecțiune cu risc letal. Nu trebuie luați inhibitori ai monoaminoxidazei în intervalul de 2 săptămâni anterior administrării Sofentil sau concomitent cu administrarea acestuia.

Inhibitorii CYP3A4 (citocrom P450 3A4)

Sufentanilul este metabolizat în principal prin intermediul citocromului P450 3A4, însă nu a fost observată o inhibare *in vivo* a eritromicinei (un inhibitor cunoscut al enzimei citocromului P450 3A4). Deși datele clinice lipsesc, datele *in vitro* indică faptul că alți inhibitori puternici ai CYP 3A4, cum ar fi ketoconazolul, itraconazolul și ritonavirul, pot inhiba metabolizarea sufentanilului într-o asemenea măsură încât să crească riscul deprimării respiratorii prelungite sau cu manifestare întârziată. Dacă este necesară o administrare simultană, pacientul trebuie monitorizat foarte atent. Poate fi necesară reducerea dozei de Sofentil.

Gabapentinoide

Utilizarea concomitentă de opioide și gabapentinoide (gabapentină și pregabalin) crește riscul de supradoză cu opioide, de detresă respiratorie și de deces.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina:

Există puține date referitoare la utilizarea intravenoasă a sufentanilului la femeile gravide. Studiile la animale nu au arătat niciun efect teratogen. Ca și în cazul altor medicamente, riscul trebuie să fie evaluat față de beneficiile potențiale.

Utilizarea intravenoasă în timpul travaliului sau înainte de ligatura de cordon ombilical în timpul unei operații cezariene este contraindicată datorită posibilității apariției deprimării respiratorii la noul-născut.

Sufentanilul trece rapid în placenta, iar concentrația crește liniar la o creștere a concentrației materne. Raportul dintre concentrația din vena ombilicală și concentrația venoasă maternă este de 0,81.

Sufentanilul poate fi administrat epidural. Studiile clinice controlate în timpul travaliului au arătat că sufentanilul adăugat la bupivacaină administrată epidural în doze totale de până la 30 micrograme nu are niciun efect dăunător asupra mamei sau nou-născutului. Sufentanilul traversează placenta. După administrarea epidurală a unei doze totale care nu depășește 30 micrograme, s-au detectat concentrații plasmatice medii de 0,016 nanograme / ml în vena ombilicală.

Întotdeauna ar trebui să fie disponibil un antidot pentru copii.

Alăptarea:

Sufentanilul se excretă în laptele matern. Se recomandă prudență atunci când se administrează sufentanil la o femeie care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sufentanilul afectează în mod semnificativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pacienții trebuie să conducă vehicule și să folosească utilaje numai dacă a trecut suficient timp după administrarea Sofentil.

Pacienții nu ar trebui să fie trimiși acasă fără supraveghere și ar trebui sfătuiți să evite consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Siguranța sufentanilului a fost evaluată la 650 de subiecți tratați cu sufentanil, care au participat la 6 studii clinice. Dintre acestea, 78 de subiecți au participat la 2 studii cu sufentanil administrat intravenos ca agent anestezic pentru inducerea și menținerea anesteziei la subiecții supuși unor proceduri chirurgicale majore (bypass arterial coronarian sau proceduri chirurgicale pe cord deschis). Ceilalți 572 de subiecți au participat la 4 studii cu sufentanil administrat epidural ca medicament analgezic postoperator, sau ca medicament analgezic suplimentar în cazul bupivacainei administrată epidural în timpul travaliului și al nașterilor naturale. Acești subiecți au primit cel puțin o doză de sufentanil și au furnizat date de siguranță.

Pe baza datelor generale privind siguranța din aceste studii clinice, cele mai frecvent raportate reacții adverse (incidență $\geq 5\%$) au fost: sedare (19,5%), prurit (15,2%), greață (9,8%) și vărsături (5,7%).

Copii și adolescenți

Se așteaptă ca frecvența, tipul și seriozitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și la adulți.

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse ale sufentanilului, raportate din studiile clinice, incluzându-le și pe cele menționate mai sus sau pe cele rezultate din utilizarea după punerea pe piață.

A fost folosită următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacții adverse

Reacții adverse					
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Categorii de frecvență				
	Foarte frecvente ($\geq 1 / 10$)	Frecvente ($\geq 1 / 100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Rinită		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate		Șoc anafilactic, Reacție anafilactică, Reacție anafilactoidă
Tulburări psihice			Apatie, Nervozitate		
Tulburări ale sistemului nervos	Sedare	Tremor neonatal, Amețeală, Durere de cap	Ataxie, Diskinezie neonatală, Distonie, Hiperreflexie, Hipertonie, Hipokinezie neonatală, Somnolență		Comă, Convulsii, Contracții musculare involuntare
Tulburări oculare			Tulburări vizuale		Mioză
Tulburări cardiace		Tahicardie	Bloc atrioventricular, Cianoză, Bradicardie, Aritmie, Electrocardiogramă anormală		Stop cardiac
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Paloare			Șoc
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Cianoză neonatală	Bronhospasm, Hipoventilație, Disfonie, Tuse, Sughit, Tulburare respiratorie		Stop respirator, Apnee, Deprimare respiratorie, Edem pulmonar, Laringospasm
Tulburări gastrointestinale		Vărsături, Greață			

Reacții adverse					
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Categorii de frecvență				
	Foarte frecvente (≥1 / 10)	Frecvente (≥1 / 100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1 / 1000 și <1/100)	Rare (≥ 1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Decolorarea pielii	Dermatită alergică, Hiperhidroză, Erupție cutanată tranzitorie, Erupție cutanată tranzitorie neonatală, Piele uscată		Eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Fasciculații musculare	Durere de spate, Hipotonie neonatală, Rigiditate musculară		Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară, Incontinență urinară			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie	Hipotermie, Scăderea temperaturii corpului, Creșterea temperaturii corpului, Frisoane, Reacție la locul de injectare, Durere la locul de injectare, Durere		

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Supradozajul pare a fi o potențare a efectelor farmacologice ale sufentanilului. În funcție de sensibilitatea individuală, cel mai semnificativ efect grav al supradozajului este deprimarea respiratorie, care se poate manifesta prin toate gradele, de la bradipnee la apnee.

Tratament

În hipoventilație sau apnee, trebuie administrat oxigen iar respirația trebuie asistată sau controlată așa cum este indicat. Un antagonist opioid specific poate fi utilizat pentru a controla deprimarea respiratorie. În același timp, ar trebui luate măsuri contraceptive imediate. Deoarece durata deprimării respiratorii induse de sufentanil poate dura mai mult decât durata acțiunii antagoniste, pot fi necesare doze repetate de antagonist.

Dacă deprimarea respiratorie este asociată cu rigiditate musculară, poate fi necesară administrarea unui blocant neuromuscular intravenos pentru a facilita respirația asistată sau controlată.

Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, iar caldura corporală și admisia de lichid trebuie menținute. Hipovolemia trebuie considerată ca o posibilă cauză de hipotensiune arterială severă sau persistentă. În acest caz, hipovolemia trebuie menținută cu o administrare adecvată a fluidului parenteral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anestezice opioide, codul ATC: N01AH03.

Sufentanil este un opioid puternic sintetic, cu efect farmacologic μ -agonist. Sufentanil este un opioid foarte puternic (de 7-10 ori mai puternic decât fentanilul la om) cu un indice de siguranță ridicat (LD_{50} / ED_{50} pentru cel mai scăzut grad de analgezie) la șobolan; la 25, 211, indicele este mai mare decât cel pentru fentanil (277) sau morfină (69,5). Sufentanilul administrat intravenos are un efect de debut rapid. Acumularea limitată și eliminarea rapidă din compartimentele de depozitare permit recuperarea rapidă. Profunzimea analgeziei este dependentă de doză și poate fi ajustată, după caz, în funcție de nivelul durerii în timpul intervenției chirurgicale.

Ca și în cazul altor opioide, sufentanilul (în funcție de doză și viteza de administrare) poate provoca rigiditate musculară, precum și euforie, mioză și bradicardie.

Analizele histaminice nu au arătat niciun potențial de eliberare a histaminei la pacienții care au primit sufentanil.

Efectul sufentanilului este imediat și complet inversat de un antagonist specific de opiacee.

În cazul utilizării epidurale, sufentanilul conferă analgezie spinală cu un debut rapid de acțiune (5-10 minute) cu durată moderată (de obicei 4-6 ore).

Copii și adolescenți

Administrare epidurală

După administrarea epidurală de 0,75 micrograme / kg de sufentanil la 15 copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani, debutul și durata analgeziei au fost de $3,0 \pm 0,3$ minute și de 198 ± 19 minute.

Sufentanilul a fost administrat epidural la un număr limitat de copii, cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 1 an ca doză unică de 0, 25-0, 75 micrograme / kg în bolus pentru controlul durerii postoperatorii.

La copiii cu vârsta mai mare de 3 luni, o doză epidurală în bolus de 0,1 micrograme / kg de sufentanil, urmată de o perfuzie epidurală de 0,03-0,3 micrograme / kg / h, combinată cu un anestezic amidic local de tip amidă, a furnizat o analgezie postoperatorie eficientă timp de până la 72 de ore, după o intervenție chirurgicală subombilicală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În cazul administrării epidurale, concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 10 minute și este de 4-6 ori mai mică decât concentrația plasmatică obținută după administrarea intravenoasă. Administrarea concomitentă de efedrină (50-75 micrograme) reduce în continuare absorbția rapidă inițială cu 25-50%.

Distribuție

În studiile în care s-a administrat sufentanil în doze de 250-1500 micrograme intravenos pe o perioadă lungă de timp, perioada de înjumătățire în faza de distribuție a fost de 2,3-4,5 minute și 35-73 minute, volumul de distribuție în compartimentul central 14,2 litri, volumul de distribuție în starea de echilibru 344 litri.

Timpul de înjumătățire în faza de distribuție este factorul determinant al ratei scăderii concentrațiilor plasmatice de la intervalul subterapeutic mai degrabă decât timpul de înjumătățire (de la 4,1 ore după 250 micrograme timp de 10-16 ore după 500-1500 micrograme). În studiile privind doza, farmacocinetica sufentanilului este liniară.

Legarea de proteinele plasmatice a sufentanilului este de 92,5%.

Metabolizare

Biotransformarea substanței are loc în principal în ficat și în intestinul subțire. Sufentanilul este metabolizat în principal prin intermediul enzimei citocromului P450 3A4 uman.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal (interval) a fost de 784 (656 - 938) minute. Ca urmare a limitei de detectare, timpul de înjumătățire după doza de 250 micrograme a fost semnificativ mai scurt (240 minute) decât cel după doza de 1500 micrograme. Rata clearance-ului a fost de 917 ml / minut. Aproape 80% din doza administrată este eliminată în 24 de ore, cu doar 2% sub forma substanței nemodificate.

Populații speciale

Insuficiență hepatică

Volumul de distribuție este ușor crescut, iar clearance-ul general este ușor mai scăzut la pacienții cu ciroză decât la pacienții din grupul de control. Aceasta determină o prelungire semnificativă a timpului de înjumătățire plasmatică cu aproximativ 30%, ceea ce necesită adesea o perioadă de monitorizare postoperatorie mai lungă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Volumul de distribuție la starea de echilibru, clearance-ul total și timpul de înjumătățire terminal al eliminării la pacienții care fac dializă sau în timpul transplantului renal nu este diferit de cel al pacienților din grupurile de control sănătoase. Frațiunea liberă de sufentanil la această populație nu este diferită de pacienții sănătoși.

Copii și adolescenți

Informațiile legate de farmacocinetică sunt limitate la copii.

Administrare intravenoasă

Legarea de proteinele plasmatice este mai mică la copii comparativ cu adulții și crește odată cu vârsta. La nou-născuți, sufentanilul este legat de proteine în proporție de 80,5%, față de 88,5% la sugari, 91,9% la copii și 92,5% la adulți.

După administrarea unei doze intravenoase sufentanil în bolus, de 10-15 micrograme / kg la copii și adolescenți supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, farmacocinetica sufentanilului poate fi descrisă printr-o curbă triexponențială ca la adulți. Clearance-ul normalizat la greutatea corporală s-a dovedit a fi mai mare la sugari și copii în comparație cu adolescenții, ale căror rate de clearance au fost comparabile cu cele ale adulților. La nou-născuți, clearance-ul a fost semnificativ redus și a avut o variabilitate ridicată (intervalul de la 1,2 până la 8,8 ml / min / kg și o valoare depășită de 21,4 ml / minut / kg). S-a demonstrat că nou-născuții au un volum de distribuție mai mare la starea de echilibru și un timp de înjumătățire prelungit. Diferențele farmacodinamice datorate diferențelor dintre parametrii farmacocinetici pot fi mai mari dacă se ia în considerare fracțiunea nelegată.

Tabelul 2: Parametrii farmacocinetici principali al sufentanilului la copii, după administrarea a 10-15 micrograme /kg sufentanil sub formă de bolus administrat intravenos (N = 28).

Grup de vârstă	N	V _{dss} (L/kg) Medie (± SD)	T _{1/2β} (minute) Medie (± SD)	Clearance (ml/kg/minut) Medie (± SD)
Nou-născuți (0 -30 zile)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Sugari (1 -23 luni)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Copii (3 -11 ani)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescenți (13 -18 ani)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = clearance, normalizat la greutatea corporală; N=numărul pacienților incluși în analiză; SD = deviație standard; T_{1/2β} = timpul de înjumătățire; V_{dss} = volumul de distribuție la starea de echilibru. Intervalele de vârstă indicate sunt cele ale copiilor studiați.

Administrarea epidurală

După administrarea epidurală de 0,75 micrograme / kg de sufentanil la 15 copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani, nivelele plasmatice administrate 30, 60, 120 și 240 de minute după injectare au fost cuprinse între 0,08 ± 0,01 până la 0,10 ± 0,01 nanograme / ml.

La 6 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani care au primit sufentanil în bolus, 0,6 micrograme / kg, urmată de perfuzie epidurală continuă conținând 0,08 micrograme / kg / oră sufentanil și bupivacaină 0,2 mg / kg / oră timp de 48 de ore, concentrațiile maxime au fost atinse la aproximativ 20 min după injectarea în bolus și a variat de sub limita de cuantificare (<0,02 nanograme/ ml) la 0,074 nanograme / ml.

5.3 Date preclinice de siguranță

Niciun risc.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

Acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate înainte de prima deschidere

30 de luni.

Termenul de valabilitate după prima deschidere

După prima deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperaturi sub 25 °C și la 2-8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluțiile diluate trebuie folosite imediat. Dacă nu sunt folosite imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare a temperaturii.
Păstrați fiolele în cutia de carton, pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I, transparentă, cu capacitate de umplere de 10 ml și de 5 ml.

Fiolele sunt prevăzute cu o etichetă adezivă și sunt ambalate secundar în tăvi turnate din PVC (fiecare strat conține 5 fiole), sigilate cu folie din PE.

Membrana detașabilă de pe blisterele din PVC este utilizată numai în cazul fiolelor cu capacitate de umplere de 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Poate fi amestecat cu soluție perfuzabilă izotonică de clorură de sodiu, cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% și cu soluție perfuzabilă Ringer-lactat.

Purtați mănuși la deschiderea flaconului. Expunerea accidentală a pielii trebuie tratată prin clătirea zonei afectate cu apă. Evitați utilizarea de săpun, alcool și alte produse de curățare care pot provoca deteriorarea chimică sau fizică a pielii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15933/2025/01-02

15934/2025/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025