FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sufentanilo Altan 5 microgramos/ml, solución inyectable EFG
Sufentanilo Altan 50 microgramos/ml, solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sufentanilo Altan 5 microgramos/ml, solución inyectable EFG

Cada ml contiene:

Sufentanilo (D.O.E.) (en forma de citrato de sufentanilo)……5 microgramos

Una ampolla de 2 ml contiene 10 microgramos de sufentanilo
Una ampolla de 10 ml contiene 50 microgramos de sufentanilo

1 ml contiene 9 mg de cloruro de sodio
Cada ampolla de 2 ml contiene 18 mg de cloruro sódico
Cada ampolla de 10 ml contiene 90 mg de cloruro sódico

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

Sufentanilo Altan 50 microgramos/ml, solución inyectable EFG

Cada ml contiene:

Sufentanilo (D.O.E.) (en forma de citrato de sufentanilo)……50 microgramos

Una ampolla de 5 ml contiene 250 microgramos de sufentanilo

1 ml contiene 9 mg de cloruro sódico
Cada ampolla de 5 ml contiene 45 mg de cloruro sódico

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

Descripción general

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable estéril, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Sufentanilo Altan es un analgésico central reservado a la anestesia-reanimación. Sufentanilo Altan puede ser utilizado en las indicaciones siguientes:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adultos

- Como coadyuvante analgésico para el mantenimiento de una anestesia general equilibrada de media o larga duración en asociación con un hipnótico y/o un agente anestésico volátil y un agente miorrelajante.

- Como anestésico principal para la inducción y mantenimiento de una anestesia analgésica, con 100% de oxígeno, en el curso de intervenciones de cirugía mayor, tal como la cirugía cardiovascular.

- En la administración epidural, en dosis única o repetida o en perfusión, sólo o en asociación con un anestésico local para anestesia quirúrgica, obstétrica o post-operatoria.

- En sedación prolongada, en unidades de cuidados intensivos o en reanimación de pacientes ventilados.

Niños

- En la administración intravenosa, como agente analgésico durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general balanceada en niños a partir del mes de edad.

- En la administración epidural, para el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía general, torácica u ortopédica en niños a partir de 1 año.

4.2. Posología y forma de administración

El sufentanilo sólo debe ser administrado por anestesistas o médicos familiarizados con su utilización, su acción, o bajo su control y que disponga de los materiales de anestesia-reanimación necesarios.

El sufentanilo se suele administrar de forma más frecuente asociado a otros agentes: anestésicos intravenosos, anestésicos volátiles, benzodiacepinas. La posología es variable según la técnica anestésica, el estado del paciente y las modalidades del control de la ventilación.

En función de sus diferentes indicaciones, el modo de empleo y las posologías son las siguientes:

Vía intravenosa

Anestesia general equilibrada:

- Intervenciones de corta o media duración (una o dos horas): 0,1 a 2 microgramos/kg para la inducción en asociación con un hipnótico y/o un agente anestésico volátil y un agente miorrelajante.

- Se pueden administrar dosis de 10 a 25 microgramos de sufentanilo para el mantenimiento de la anestesia en función de los signos clínicos de disminución de la analgesia y en función de la tolerancia de la dosis inicial.

- Intervenciones de cirugía mayor (duración de más de 2 horas): Se calculará la dosis total sobre la base de una administración de 1 microgramo/kg/hora a adaptar según la intervención quirúrgica, el estado del paciente y los productos asociados, pudiéndose administrar el 75% de la dosis total en forma de bolus para inducción o mantenimiento, asegurado bien mediante inyecciones de 10 a 50 microgramos en función de los signos clínicos de disminución de la analgesia o bien mediante una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

perfusión continua. El sufentanilo se puede asociar a un hipnótico y/o un agente anestésico volátil y un agente miorrelajante.

- En caso de bradicardia, puede utilizarse una dosis (por determinar) de agente anticolinérgico (atropina).

Anestesia analgésica (cirugía cardiovascular):
Se administrará una dosis en bolus de 8 a 20 microgramos/kg para la inducción en asociación con 100% de oxígeno y un agente miorrelajante compatible con el estado cardiovascular del paciente.

Deberá administrarse un bolus suplementario de 5 a 10 microgramos/kg antes de la esternotomía. El mantenimiento deberá asegurarse bien mediante la administración de dosis repetidas de 25 a 50 microgramos en función de los signos de disminución de la anestesia y la tolerancia del paciente al bolus inicial, o bien mediante una perfusión continua.

En comparación con otros derivados morfínicos utilizados en dichos protocolos las dosis de medicamentos asociados tales como anestésicos volátiles, benzodiacepinas, deberán en general ser reducidas.

La dosis media total administrada en cirugía cardiovascular es de 12 a 30 microgramos/kg con un periodo medio de extubación previsible de 12 a 18 horas.

No obstante, se deberá ajustar la posología en función de los restantes agentes anestésicos utilizados, las variaciones individuales y el periodo de extubación.

Sedación prolongada en unidades de cuidados intensivos y en reanimación de pacientes ventilados
De 0,2 a 2 microgramos/kg/hora, según el grado de sedación necesaria y las dosis respectivas de productos eventualmente asociados.

Vía epidural

Cirugía general (torácica, urológica, ortopédica):
Dosis iniciales de 0,75 microgramos/kg, diluidas en 10 ml, permiten una analgesia de 4 a 8 horas. Se pueden administrar bolus suplementarios de 25 a 50 microgramos en función de los signos de disminución de la analgesia.

Obstetricia:
Dosis en bolus de 15 a 20 microgramos diluidas en un volumen de 10 ml asociadas con un anestésico local como bupivacaína (0,125%-0,25%). Se recomienda no sobrepasar la dosis total de 30 microgramos de sufentanilo.

Analgesia después de cesárea:
Dosis en bolus de 25 microgramos diluidas en un volumen de 10 ml asociadas con un anestésico local como bupivacaína (0,125%-0,25%). Se recomienda no sobrepasar la dosis total de 30 microgramos de sufentanilo.

Analgesia post-operatoria:
Dosis en bolus de 0,75 microgramos/kg diluidos en un volumen de 10 ml en dosis única o repetida en función de los signos de disminución de la analgesia (25 a 50 microgramos), o en perfusión a la dosis de 0,2 a 0,3 microgramos/kg/hora.

Poblaciones especiales
Al igual que con otros opioides, se recomienda una reducción de la dosis en pacientes ancianos, debilitados o con ASA clase III/IV.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Vía intravenosa

Niños ≤ un mes (neonatos)
Debido a la gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en neonatos, no se pueden hacer recomendaciones posológicas (ver sección 4.4 y 5.2).

Niños > de un mes
Independientemente de la dosis, se recomienda la premedicación con antilcolinérgicos (como la atropina), salvo contraindicación.

Inducción de la anestesia
Sufentanilo Altan puede administrarse en forma de bolo lento de 0,2 a 0,5 microgramos/kg, al menos 30 segundos, en combinación con otro agente inductor de anestesia . En caso de cirugía mayor (por ejemplo, cirugía cardíaca) pueden administrarse dosis de hasta 1 microgramo/kg.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados
En anestesia general balanceada, la posología depende de la dosis de los agentes anestésicos asociados y del tipo y duración de la cirugía. Se puede administrar una dosis inicial de 0,3 a 2 microgramos/kg en bolo lento, durante al menos 30 segundos, que puede ir seguida de bolos adicionales de 0,1 a 1 microgramo/kg, según sea necesario, hasta un máximo de 5 microgramos/kg en total durante la cirugía cardíaca.

Vía epidural

Solo un anestesista especialmente formado en anestesia epidural pedriática y el manejo de los efectos depresores respiratorios de los opioides debe administrar Sufentanilo Altan a niños por vía epidural. Debe contarse con equipo de reanimación y antagonistas de los opioides disponibles de forma inmediata.

Después de la administración epidural de Sufentanilo Altan, se debe monitorizar a los pacientes pediátricos para descartar signos de depresión respiratoria durante al menos 2 horas.

El uso de Sufentanilo Altan administrado por vía epidural a pacientes pediátricos sólo se ha documentado en un número limitado de casos.

Niños < 1 año
Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Sufentanilo Altan en niños menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 5.1).
Los datos actualmente disponibles en niños mayores de 3 meses se describen en la sección 5.1, sin embargo, no permiten hacer recomendaciones posológicas.
No se dispone de datos en neonatos ni lactantes menores de 3 meses.

Niños > 1 año
Una dosis única en bolo de 0,25 a 0,75 microgramos/kg administrada durante un procedimiento quirúrgico, proporciona un efecto analgésico de entre 1 y 12 horas. La duración del efecto analgésico depende del tipo de intervención quirúrgica y del uso concomitante de anestésicos locales tipo amida por vía epidural.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1o a los derivados morfínicos.
- Tratamiento o patología asociada que pueda contraindicar la administración epidural, como hemorragia grave o shock, septicemia, infección del punto de inyección, alteración de la hemostasia (por ejemplo, trombocitopenia, coagulopatía), tratamiento anticoagulante.
- Asociación con los derivados de IMAO, en función del tiempo transcurrido tras la suspensión de un tratamiento con el IMAO para permitir la eliminación del producto (ver sección 4.5).
- Tratamiento o patología asociados que pudieran contraindicar una administración por vía epidural.
- Agonistas/antagonistas morfínicos: Nalbufina, buprenorfina, pentazocina (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- El uso de la vía intravenosa durante el parto o antes del pinzamiento del cordón umbilical en caso de cesárea está contraindicado debido a la posible depresión respiratoria del recién nacido. El uso de sufentanilo en dosis de hasta 30 microgramos por vía epidural durante el parto no afecta al estado de la madre ni del recién nacido (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se utiliza sufentanilo en sedación prolongada, se necesita:

- disponer de material de asistencia respiratoria y de reanimación cardiocirculatoria;
- que el paciente esté bajo ventilación controlada;
- que la administración de sufentanilo se detenga antes de la extubación del paciente. A modo de ejemplo, en los estudios efectuados, el período de extubación o de reinstauración de la ventilación espontánea tras la parada de la perfusión fue de 3 a 8 horas, para la mayoría de los pacientes, para periodos de administración de 12 a 18 horas y posologías de 1 a 2 microgramos/kg/hora.

No se recomienda el uso de este medicamento si está tomando bebidas alcohólicas, medicamentos que contengan alcohol, crizotinib, idelalisib u oxibato sódico (ver sección 4.5).

Precauciones de empleo

Como sucede con los restantes derivados morfinomiméticos:

- Depresión respiratoria: La depresión respiratoria es proporcional a la dosis y puede ser controlada por la administración de antimorfínicos (naloxona). La duración de la depresión respiratoria puede ser superior a la duración de la acción del antimorfínico, en cuyo caso puede ser necesaria la administración de dosis suplementarias de este último. La analgesia profunda viene acompañada de una marcada depresión respiratoria que puede persistir (o reaparecer) durante el periodo post-operatorio. Los pacientes deben permanecer bajo vigilancia respiratoria, y se debe tener a disposición inmediata antimorfínicos y equipos de reanimación.
- Una hiperventilación frecuente en el curso de la anestesia puede modificar las respuestas del paciente al dióxido de carbono, lo que conlleva una modificación de la ventilación post-operatoria.

- Enfermedad cardiaca: Puede producirse bradicardia y posiblemente paro cardíaco si el paciente ha recibido una dosis inadecuada de anticolinérgicos o cuando se combina sufentanilo con miorrelajantes no vagolíticos. Se puede prevenir o tratar la bradicardia mediante la administración de un anticolinérgico (atropina).

- Rigidez muscular: Puede aparecer rigidez muscular, en particular rigidez torácica. Esta rigidez se puede evitar tomando las siguientes medidas: administración lenta (precaución generalmente suficiente cuando el sufentanilo se utiliza a dosis bajas), premedicación con benzodiacepinas o utilización de curares.

- Se pueden observar movimientos mioclónicos no epilépticos.

- Se ha observado una elevación transitoria del 55% al 100% de la presión intracraneal cuando se administra sufentanilo por vía intravenosa en pacientes con traumatismo craneal.

- Los opioides pueden inducir hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia. Se deben tomar medidas para mantener la presión arterial estable. En caso de hipovolemia no corregida o insuficiencia cardiaca no compensada, debe ajustarse la dosis de inducción y administrarse lentamente paraevitar una depresión cardiovascular, a menudo aumentada por administración concomitante de otros fármacos anestésicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Cuando se utilice sufentanilo en obstetricia por vía intravenosa, el sufentanilo se administrará después de pinzar el cordón umbilical para prevenir cualquier efecto depresor de la respiración en el recién nacido.

- Se debe evitar la administración de sufentanilo en bolus intravenoso rápido en aquellos pacientes que presentan problemas de circulación intracraneal. En estos pacientes, una disminución transitoria de la presión arterial media se asocia, a veces, con una reducción de corta duración de la presión de perfusión cerebral.

- Los pacientes bajo tratamiento morfínico crónico o que presentan antecedentes de toxicomanía a los derivados morfínicos pueden necesitar dosis más elevadas.

- Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada, debilitados o pacientes clase ASA III/IV.

- Se recomienda una disminución de la posología en aquellos pacientes que presenten : hipotiroidismo no controlado, enfermedad pulmonar, capacidad respiratoria disminuida, insuficiencia hepática o renal y en los pacientes alcohólicos. Se deberá prolongar la vigilancia post-operatoria en estos pacientes.

- La administración epidural de sufentanilo por analgesia post-operatoria deberá tener lugar en la sala de recuperación o de cuidados intensivos y deberán vigilarse cuidadosamente los efectos secundarios respiratorios durante por lo menos una hora tras su administración. El riesgo de depresión respiratoria aumenta cuando la administración epidural se lleva a cabo con dosis repetidas y relativamente próximas de sufentanilo.

La farmacodependencia y el riesgo de abuso
La administración repetida de opioides puede provocar tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica. Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluido el abuso de drogas, medicamentos o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión grave). Por lo tanto, puede ser necesaria una dosis más alta de Sufentanilo Altan para producir el mismo resultado.

La dependencia física puede causar síntomas agudos de abstinencia tras la interrupción brusca o la reducción significativa de la dosis de opioides.

Sufentanilo puede ser objeto de abuso de forma similar a otros agonistas opioides. El abuso o el mal uso intencionado de Sufentanilo Altan puede provocar sobredosis y/o la muerte. Las personas con mayor riesgo de abuso de opioides pueden ser tratadas adecuadamente con Sufentanilo Altan.

Recién nacidos expuestos en útero
Para las mujeres que toman opioides de forma crónica durante el embarazo, existe el riesgo de que el recién nacido desarrolle un síndrome de abstinencia neonatal.

Debido al riesgo de depresión respiratoria en el recién nacido, siempre debe estar disponible un antagonista opioide para el recién nacido (ver sección 4.6).

Hiperalgesia inducida por opioides
La hiperalgesia inducida por opioides (HIO) es una respuesta paradójica a un opioide, especialmente a dosis altas o con el uso crónico, en la que la percepción del dolor aumenta a pesar de una exposición estable o aumentada a opioides. Se diferencia de la tolerancia, en la que se requieren dosis más altas de opioides para alcanzar el mismo efecto analgésico o para tratar el dolor recurrente. La HIO puede manifestarse por un aumento de los niveles de dolor, un dolor más generalizado (es decir, menos focal) o un dolor generado por estímulos ordinarios, es decir, no dolorosos (alodinia), sin evidencia de progresión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de la enfermedad. Cuando se sospeche una HIO, la dosis de opioides debe reducirse o suspenderse gradualmente, si es posible.

Población pediátrica
Debido a la gran variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en neonatos, existe riesgo de sobredosis e infradosis por el uso de sufentanilo cuando éste se administra por vía intravenosa durante el periodo neonatal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia del sufentanilo en niños menores de un año (ver secciones 4.2 y 5.1).

Riesgo asociado al uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas u otros fármacos relacionados:

El uso concomitante de Sufentanilo Altan y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Por lo tanto , el uso concomitante de estos medicamnetos sedantes debe reservarse a pacientes que no toleran otras opciones terapéuticas. Sin embargo, si se prescribe Sufentanilo Altan simultáneamente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis más baja y la duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible.

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

En este sentido, se recomienda encarecidamente que los pacientes y sus cuidadores sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipentes

Sufentanilo Altan 5 microgramos/ml, solución inyectable EFG
Ampollas de 2 ml::
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.
Ampollas de 10 ml:
Este medicamento contiene 1,5 mmoles de (35,40 mg) de sodio por ampolla de 10 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio

Sufentanilo Altan50 microgramos/ml, solución inyectable EFG
Ampollas de 5 ml
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones contraindicadas:

IMAO: Ver sección 4.3
Agonistas/antagonistas morfínicos (**nalbufina, buprenorfina**,): disminución del efecto antiálgico por bloqueo competitivo de los receptores, con riesgo de aparición de un síndrome de abstinencia.
Antagonistas parciales de la morfina: naltrexona, nalmefeno: riesgo de disminución del efecto analgésico.

Asociaciones no recomendadas (ver sección 4.4)

Alcohol: El alcohol aumentael efecto sedante de los analgésicos morfínicos. La alteración del estado de alerta del paciente puede hacer peligrosa la conducción de vehículos y el manejo de máquinas.El uso

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

concomitante de alcohol con Sufentanilo Altan en pacientes con respiración espontánea puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma o muerte. Evitar la toma de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Crizotinib: Riesgo de aumento de la toxicidad de estos compuestos debido a la disminución del metabolismo y/o aumento de la biodisponibilidad por crizotinib.

Oxibato sódico: Aumento de la depresión central. La alteración del estado de alerta puede hacer peligrosa la conducción y el uso de máquinas.

Idelalisib: Aumento de las concentraciones plasmáticas de sufentanilo debido a la disminución del metabolismo hepático por parte del idelalisib.

Asociaciones sujetas a precauciones de empleo

Inhibidores fuertes del CYP3A4 (claritromicina, eritromicina, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, nelfinavir).: Aumento del efecto depresor respiratorio de analgésicos opioides debido a la disminución del metabolismo hepático. Se precisa monitorización clínica y ajuste de la dosis de analgésicos opiáceos cuando se administra un inhibidor potente del CYP3A4.

Asociaciones a tener en cuenta

Medicamentos sedantes
Hay que tener en cuenta que varios medicamentos o sustancias pueden combinarse para deprimir el sistema nervioso central y contribuir a disminuir el estado de alerta. Entre ellos se encuentran los derivados opioides (analgésicos, antitusivos y estimulantes de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos distintos de las benzodiacepinas (por ej, meprobamato), hipnóticos, antidepresivos sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1, antihipertensivos centrales, baclofeno y dutalidomida.

Los medicamentos como barbitúricos, benzodiacepinas o medicamnetos relacionados, neurolépticos, anestésicos generales y otros fármacos sedantes pueden aumentar la depresión respiratoria debida a los opioides. En pacientes que han recibido sedantes, puede ser necesario reducir la dosis de Sufentanilo Altan con respecto a la dosis habitual.

El uso concomitante de sedantes con Sufentanilo Altan en pacientes con respiración espontánea puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma o muerte (ver sección 4.4).

En caso de uso de medicamentos sedantes después de la administración de Sufentanilo Altan, se debe reducir la dosis de dichos medicamentos. Esto es particularmente importante después de una intervención quirúrgica, ya que la anestesia profunda se acompaña de una marcada depresión respiratoria, que puede persistir en el período postoperatorio. La administración de un medicamento sedante, como benzodiazepinas o medicamento relacionados, durante este periodo puede aumentar considerablemente el riesgo de depresión respiratoria (ver sección 4.4).

Para más información sobre la interacción con el alcohol, véase más arriba "Asociaciones no recomendadas".

Otros analgésicos agonistas de opioides (alfentanilo, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, petidina, remifentanilo, tramadol).
Aumento del riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal en caso de sobredosis.

Antitusivos similares a la morfina (dextrometorfano, noscapina, folcodina)
Aumento del riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal en caso de sobredosis.

Antitusivos similares a la opioides (codeína, etilmorfina)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Aumento del riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal en caso de sobredosis.

Barbitúricos
Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.

Benzodiazepinas y agentes relacionados
Aumento del riesgo de depresión respiratoria, que puede ser mortal en caso de sobredosis.

Medicamnetos serotoninérgicos
La administración conjunta de sufentanilo con un agente serotoninérgico como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) o inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, que puede ser potencialmente mortal. Los inhibidores de la monoaminooxidasa no deben tomarse en las dos semanas anteriores ni simultáneamente que Sufentanilo Altan.
.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los estudios en animales no han aportado evidencia de ningún efecto teratógeno (ver sección 5.3).

Existen datos limitados sobre el uso de sufentanilo en mujeres embarazadas. El sufentanilo atraviesa la placenta.
Tras la administración epidural de una dosis total no superior a 30 microgramos, se detectaron concentraciones plasmáticas medias en la vena umbilical de 0,016 nanogramos/ml.

En consecuencia, el uso de Sufentanilo Altan durante el embarazo solo debe considerarse si es estrictamente necesario.

El uso crónico de opioides durante el embarazo puede causar dependencia de fármacos en el recién nacido, provocando un síndrome de abstinencia neonatal. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, se debe informar a la paciente del riesgo de síndrome de abstinencia de opioides neonatal.

En ensayos clínicos controlados durante el parto se ha demostrado que la combinación de sufentanilo (con una dosis máxima total de 30 microgramos) y bupivacaína por vía epidural no afecta negativamente a la madre ni al recién nacido (ver sección 4.2). El uso de la vía intravenosa está contraindicado durante el parto (ver sección 4.3).

Debido al riesgo de depresión respiratoria en recién nacidos, siempre debe estar disponible un antagonista opioide para el recién nacido (ver sección 4.4).

Lactancia
El sufentanilo se excreta en leche materna.
Por lo tanto, se recomienda esperar 4 horas después de la administración de sufentanilo antes de dar el pecho, con dosis no superiores a 30 microgramos.
No se recomienda la lactancia para dosis superiores.

Fertilidad
No se dispone de datos disponibles sobre su efecto en la fertilidad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Si se administra sufentaniloen régimen ambulatorio, el paciente no debe conducir durante las 24 horas siguientes a la administración.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de Sufentanilo Altan se evaluó en 650 pacientes tratados con sufentanilo en 6 ensayos clínicos. De estos pacientes,78 participaron en dos estudios en los que se administró sufentanilo por vía intravenosa para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes sometidos a cirugía mayor (injerto de derivación aortocoronaria o cirugía a corazón abierto). Los 572 pacientes restantes participaron en 4 estudios en los que se administró sufentanilo por vía epidural como analgésico postoperatorio o como analgésico adyuvante de la bupivacaína epidural durante el parto. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de sufentanilo y están incluidos en el análisis de datos de seguridad. Basándose en los datos de seguridad agrupados de estos estudios clínicos, los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia (incidencia ≥ 5%) fueron: sedación (19,5%), prurito (15,2%), náuseas (9,8%) y vómitos (5,7%). Estos acontecimientos adversos se incluyen en la siguiente tabla que describe los acontecimientos adversos notificados con Sufentanilo Altan tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización.

Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a<1/100) y desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos clínicos disponibles).

	Reacciones adversas			
	Frecuencia			
Sistema orgánico	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 a<1/100)	Desconocida
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide.
Trastornos psiquiatrícos			Apatía, nerviosismo.	
Trastornos del sistema nervioso	Sedación	Temblores en recién nacidos, mareos, dolores de cabeza.	Ataxia, discinesia, distonía, hiperreflexia, hipertonía, hipocinesia, somnolencia.	Coma, convulsiones, contracciones musculares involuntarias.
Trastornos oculares			Problemas de visión.	Miosis.
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Bloqueo auriculoventricular, cianosis, bradicardia, arritmia, anomalías en el electrocardiograma.	Paro cardíaco.
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, palidez.		Shock.
Trastornos		Cianosis neonatal.	Broncoespasmo,	Parada

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

respiratorios, torácicos y mediastínicos			hipoventilación, disfonía, tos, hipo, trastornos respiratorios.	respiratoria, apnea, depresión respiratoria, edema pulmonar, laringo espasmo.
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Decoloración cutánea	Dermatitis alérgica, hiperhidrosis, erupción cutánea, erupción neonatal, piel seca.	Eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Contracción muscular	Lumbago, Hipotonía neonatal, rigidez muscular.	Espasmos musculares.
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, incontinencia urinaria.		
Trastornos generales y lugar de administración		Pirexia.	Hipotermia, disminución de la temperatura corporal, aumento de la temperatura corporal, escalofríos, reacción en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, dolor.	

Población pediátrica
Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean comparables a los de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis con sufentanilo se traduce en una exacerbación de los signos farmacológicos. El principal signo clínico es la depresión respiratoria y varía, según la sensibilidad individual, de la bradipnea a la apnea.

Tratamiento

En caso de hipoventilación o apnea asegurar una oxigenación y una ventilación asistida controladas adecuadamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Deberá utilizarse un antimorfínico (naloxona) para controlar la depresión respiratoria. Adicionalmente, se practicará un tratamiento sintomático si fuera necesario. La depresión respiratoria puede durar más tiempo que el efecto del antimorfínico, por lo que puede ser necesario repetir la administración de este último.

En caso de depresión respiratoria asociada a una rigidez muscular, puede ser necesaria la administración por vía intravenosa de un curare despolarizante para facilitar la instauración de la ventilación asistida o controlada.

El paciente debe quedar bajo estricta observación médica incluyendo control de la temperatura corporal y toma de fluidos. Si la hipotensión es severa o si persiste, deberá tenerse en cuenta el riesgo de hipovolemia y controlarse mediante la administración parenteral de líquidos de reposición.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos opioides
Código ATC: N01AH03

El sufentanilo es un opioide sintético que posee las propiedades farmacológicas de un agonista de los receptores μ. El sufentanilo es un analgésico morfinomimético muy potente (7 a 10 veces más potente que el fentanilo en humanos). Su margen de seguridad en ratas es más elevado que el del fentanilo y de la morfina.

Por vía intravenosa, el comienzo de acción es breve, la acumulación limitada y la rápida eliminación de los puntos tisulares de acumulación permite un rápido despertar.

Como otros morfinomiméticos, el sufentanilo puede, según la dosis y la velocidad de administración, provocar rigidez muscular, euforia, miosis o bradicardia.

Las dosis de histamina no han puesto en evidencia la liberación de histamina en pacientes tratados con sufentanilo.

Todos los efectos del sufentanilo son antagonizables inmediatamente y en su totalidad por el uso de antimorfinicos especificos (naloxona).

La intensidad de la analgesia depende de la dosis y debe adaptarse a la intervención quirúrgica.

A dosis de hasta 8 microgramos/kg, el sufentanilo produce una analgesia profunda; a dosis superiores a 8 microgramos/kg, el sufentanilo produce una anestesia analgésica profunda.

La administración epidural de 50 microgramos de sufentanilo produce una hipoalgesia segmentaria de 3 horas aproximadamente, 15 minutos despues de su administración, cuya duración se ve potenciada por la administración conjunta de adrenalina.

Población pediátrica

Tras la administración epidural de una dosis de 0,75 microgramos/kg de sufentanilo en 15 niños de 4 a 12 años, el tiempo medio de inicio y la duración media de la analgesia fue respectivamente de 3,0 minutos (± 0,3 minutos) y 198 minutos (± 19 minutos).
El sufentanilo por vía epidural solo se ha administrado a un número limitado de niños de 3 meses a 1 año de edad, en una dosis enbolo de 0,25 a 0,75 microgramos/kg para el control del dolor post-operatorio.

En niños de más de 3 meses de edad, la administración epidural de una dosis en bolo de 0,1 microgramos/kg de sufentanilo, seguida de una perfusión epidural de 0,03 a 0,3 microgramos/kg/h de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sufentanilo, en combinación con un anestésico local de tipo amida, aporta una analgesia post-operatoria durante 72 horas después de la cirugía hipogástrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Después de la administración epidural de sufentanilo, se alcanza la concentración plasmática máxima en los 10 minutos siguientes a la administración y es entre 4-6 veces menor que la concentración plasmática máxima alcanzada tras la administración intravenosa. La absorción inicial rápida puede reducirse en un 25-50% mediante la administración concomitante de adrenalina (50-75 microgramos).

Distribución
En estudios en los que se administraron dosis de sufentanilo de 250-1500 microgramos por vía intravenosa en los que se tomaron muestras de sangre y se administraron dosis durante un periodo prolongado, se obtuvieron los siguientes resultados: el sufentanilo tiene una cinética trifásica cuyas semividas asociadas a cada fase varían de 2,3 a 4,5 minutos y de 35 a 73 minutos para las fases de distribución y de 656 a 938 minutos (media de 784 minutos) para la fase terminal. El volumen de distribución en el compartimiento central es de 14,2 litros y el volumen de distribución en equilibrio (Vdss) es de 344 litros.
La farmacocinética del sufentanilo es lineal en el intervalo de dosis estudiado.
El sufentanilo se une al 92,5% a proteínas plasmáticas. La tasa de unión a proteínas plasmáticas en niños es menor que en adultos y aumenta con la edad. El sufentanilo se une al 80,5% a proteínas plasmáticas en neonatos, 88,5% en lactantes y 91,9% en niños.

Biotransformación
La metabolización del compuesto se produce principalmente en el hígado y el intestino delgado. A nivel hepático, el sufentanilo se metaboliza principalmente porel citocromo P450 3A4 humano.

Eliminación
Aproximadamente el 80% de la dosis administrada se elimina dentro de las 24 horas siguientes a la administración, solo el 2% se elimina sin cambios.
La semivida de eliminacion terminal media de sufentanilo es de 784 minutos (intervalo: 656-938 minutos).
El aclaramiento plasmático es de 917 ml/min.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
El volumen de distribución aumenta ligeramente y el aclaramiento total es ligeramente menoren pacientes con cirrosisen comparación con el grupo control. Esto se traduce en un aumento significativo de la semivida de aproximadamente un 30%, lo que hace necesario prolongar el periodo de observación postoperatorio (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
El volumen de distribución en estado estacionario, el aclaramiento total y la semivida de eliminación en pacientes sometidos a diálisis o sometidos a trasplante renal no difieren de los de sujetos sanos. En esta población, la fracción libre de sufentanilo no difiere de la de los sujetos sanos.

Población pediátrica
Los datos farmacocinéticos en niños son limitados.

Vía intravenosa
La tasa de unión a proteínas plasmáticas en niños es menor que en adultos y aumenta con la edad. En neonatos, aproximadamente un 80,5% del sufentanilo está unido a proteínas frente al 88,5% en lactantes, el 91,9% en niños y el 92,5% en adultos.

Después de la administración intravenosa en bolo de sufentanilo de 10 a 15 microgramos g/kg en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca, la farmacocinética del sufentanilo puede describirse mediante una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

curva tri-exponencial, similar a la de los adultos (tabla A). Se ha demostrado que la relación entre el aclaramiento y el peso corporal es mayor en lactantes y niños que en adolescentes, cuya tasa de aclaramiento fue comparable a la de los adultos. En neonatos, el aclaramiento fue significativamente menor y muy variable (rango: 1,2 a 8,8 ml/min/kg y un valor atípico de 21,4 ml/min/kg). Se demostró que los neonatos presentan un volumen de distribución en el estado estacionario y una semivida de eliminación mayor. Las diferencias farmacodinámicas debidas a las diferencias en los parámetros farmacocinéticos pueden ser mayores si se tiene en cuenta la fracción libre.

Tabla A: Parámetros farmacocinéticos medios de sufentanilo en niños después de la administración intravenosa de un bolo único de 10 a 15 microgramos/kg de sufentanilo (N=28).

Grupos de edad	N	Vdss (L/kg) Media (± σ)	T1/2β (min) Media (± σ)	Cl (mL/kg/min) Media (± σ)
recién nacidos (1 a 30 días)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Bebés (1 a 23 meses)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Niños (2 a 11 años)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescentes (13 a 18 años)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = aclaramiento, relacionado con el peso corporal;
N = número de pacientes incluidos en el análisis;
σ = desviación estándar;
T1/2β = vida media de eliminación;
Vdss = volumen de distribución en estado estacionario.
Los grupos de edad son los de los niños incluidos en el estudio

Vía epidural
Tras la administración epidural de una dosis de 0,75 microgramosg/kg de sufentanilo a 15 niños de entre 4 y 12 años, las concentraciones plasmáticas de sufentanilo medidas a los 30, 60, 120 y 240 minutos después de la inyección estuvieron entre 0, 08 ± 0,01 y 0,10 ± 0,01 nanogramos/ml.

En 6 niños de entre 5 y 12 años, a los que se administró 0,6 microgramos/kg de sufentanilo en un bolo seguido de una perfusión continuada vía epidural de 0,08 microgramos/kg/h de sufentanilo y 0,2 mg/kg/h de bupivacaína, se alcanzaron las concentraciones máximas aproximadamente 20 minutos después del bolo y oscilaron entre por debajo del límite de cuantificación (< 0,02 nanogramos/ml) y 0,074 nanogramos/ml.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Solo se observaron efectos en animales con exposiciones muy superiores a la exposición máxima observada en humanos y tienen poca relevancia clínica.

El sufentanilo se ha probado en una serie de estudios preclínicos que incluyen:

- Estudios de toxicidad de dosis única tras administración en bolo intravenoso (en ratas, ratones, cobayas y perros), perfusión intravenosa (en ratas), administración intraarterial (en conejos) y epidural (en ratas);
- Estudios de toxicidad a dosis repetidas hasta 1 mes en perros (vía intravenosa, epidural e intratecal), 1 mes en cobayas (por vía epidural) y hasta 6 meses en ratas (por vía subcutánea, intravenosa y epidural);
- Estudios de reproducción intravenosa que evalúan la fertilidad y el rendimiento reproductivo general en ratas, teratogenicidad y embriotoxicidad en ratas y conejos, y reproducción *peri* y *post*-natal en ratas y después de la administración subcutánea en ratas que evalúan teratogenicidad y embriotoxicidad.

La mutagenicidad se evaluó mediante una serie de estudios:
- Estudio *in vitro* de sustitución de una sola base y/o mutación genética en *Salmonella typhimurium;*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Prueba de micro núcleos intravenosos *in vivo* en ratones que evalúan aberraciones estructurales cromosómicas;
- Prueba *in vitro* de reparación de ADN en hepatocitos de rata;
- Y una prueba *in vitro* HGPRT (hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa) en células de la línea V79 en el hámster chino que evalúa la inducción mutagénica.

Debido al corto período de exposición terapéutica, no se han realizado estudios de carcinogenicidad.

La DL_{50} después de una dosis única en bolo intravenoso promedio es de aproximadamente 17,5 mg/kg (17.500 microgramos/kg) en ratones, ~11 mg/kg (11.000 microgramos/kg) en ratas, ~ 12,4 mg/kg (12.400 microgramos/kg) en cobayas y ~15 mg/kg (15 000 microgramosg/kg) en perros.

La DL_{50} después de 4 horas de infusión intravenosa en ratas es ≥145 mg/kg (14.500 microgramos/kg). En cada uno de estos estudios, como se esperaba con un analgésicos opioides, la causa de la muerte fue la depresión respiratoria. No se observaron cambios patológicos específicos relacionados con farmacodependencia.

Estos datos indican un amplio margen de seguridad en comparación con la dosis clínica máxima recomendada de 30 microgramos/kg.

Del mismo modo, la DL_{50} de sufentanilo después de la administración epidural en ratas fue > 320 microgramos en ratasy en comparación con la DE_{50} de 0,59 microgramos en ratas, el margen de seguridad es significativo (> 542 veces).

La administración epidural ha demostrado ser bioequivalente a otras vías de inyección sistémicas, es decir, la vía intravenosa y la vía subcutánea. Los estudios de toxicidad subcrónica en ratas (hasta 5.000 microgramos IV/kg/día) y perros (hasta 1.250 microgramos IV/kg/día) demostraron que la mayoría de los efectos observados con el sufentanilo se deben a la analgesia diaria repetida y a la mala condición física. Este es a menudo el caso de una sobredosis de analgésicos opioides.

Ningún órgano o tejido parece haber sido afectado. Estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 80-100 microgramos/kg/día han demostrado que el sufentanilo no es teratogénico, ni causa esterilidad, ni es tóxico para el embrión o el feto. Los efectos embrioletales se consideran secundarios en relación con la toxicidad materna.
Los estudios de mutagenicidad no revelaron actividad mutagénica. No se dispone de datos de fertilidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste de pH), ácido clorhídrico (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

Antes de la dilución: 24 meses para Sufentanilo Altan 5 microgramos/mL solución inyectable EFG.
Antes de la dilución: 36 meses para Sufentanilo Altan 50 microgramos/mL solución inyectable EFG.

Después de la dilución: Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio incoloro de tipo 1.

Sufentanilo Altan 5 microgramos/ml, solución inyectable EFG se presenta en envases de 5 ampollas de 2 ml y 10 ampollas de 10 ml.

Sufentanilo Altan 50 microgramos/ml, solución inyectable EFG se presenta en envases de 10 ampollas de 5 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizarán de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F
Edificio Prisma
28230 Las Rozas, Madrid - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sufentanilo Altan 5 microgramos/ml, solución inyectable EFG – Nº reg.: 70.299
Sufentanilo Altan 50 microgramos/ml, solución inyectable EFG – Nº reg.: 70.301

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios