

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sontilen 5 mcg/ml solução injetável ou para perfusão  
Sontilen 50 mcg/ml solução injetável ou para perfusão

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Sontilen 5 mcg/ml solução injetável ou para perfusão  
Cada ml de solução contém 5 microgramas de sufentanilo como citrato de sufentanilo.

Sontilen 50 mcg/ml solução injetável ou para perfusão  
Cada ml de solução contém 50 microgramas de sufentanilo como citrato de sufentanilo.

Excipiente com efeito conhecido: sódio  
Cada ml de solução injetável contém 0,39 mmol (9 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável ou para perfusão

Solução límpida e incolor, livre de partículas visíveis, com um pH de 4,0-6,0 e osmolaridade 250 - 310 mOsmol/kg.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

##### Adultos:

Analgésico em anestesia combinada.

Analgesia epidural no tratamento da dor pós-operatória.

Analgésico adjuvante da bupivacaína epidural durante o trabalho de parto e período de expulsão.

##### População pediátrica:

*Via intravenosa:* Sontilen está indicado como agente analgésico para utilização durante a indução e/ou manutenção de anestesia geral equilibrada em crianças com idade superior a 1 mês.

*Via epidural:* Sontilen está indicado para utilização em crianças com idade igual ou superior a 1 ano no controlo da dor no pós-operatório de intervenções de cirurgia abdominal, torácica ou ortopédica.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

##### Adultos

Anestesia combinada e analgesia:

- Analgesia: 0,5-5 microgramas/kg i.v.

- Anestésico: 25-50 microgramas/kg i.v.

Analgesia epidural no tratamento pós-operatório da dor: 25-50 microgramas.

Analgésico adjuvante durante o parto e período de expulsão: 5-20 microgramas via peridural.

### **Administração intravenosa**

Para evitar o aparecimento de bradicardia, recomenda-se administrar uma pequena dose de um anticolinérgico imediatamente antes da indução.

### **Administração epidural**

Deve-se verificar se a agulha ou cateter foi colocado(a) adequadamente, no espaço epidural antes de injetar Sontilen.

### População pediátrica

#### **Administração intravenosa**

##### Crianças com idade $\leq 1$ mês (recém-nascidos)

Devido à grande variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos em recém-nascidos, não deve ser dada uma recomendação da dose. Ver secções 4.4 e 5.2.

##### Crianças com idade $> 1$ mês

Para todas as doses, para evitar o aparecimento de bradicardia, recomenda-se a pré-medicação com um anticolinérgico (como a atropina), a menos que seja contraindicado.

#### *Indução da anestesia*

Sontilen pode ser administrado com uma injeção lenta de 0,2-0,5 microgramas/kg durante 30 segundos, ou mais, em combinação com um agente de indução anestésica. Numa cirurgia considerada grande e de risco (por exemplo, cirurgia cardíaca) podem ser administradas doses de até 1 micrograma/kg.

#### *Manutenção da anestesia em doentes ventilados*

Sontilen pode ser administrado como parte de uma anestesia combinada. A dosagem depende da dose dos anestésicos concomitantes, do tipo e duração da cirurgia. Uma dose inicial de 0,3-2 microgramas/kg administrada em bólus por injeção lenta durante pelo menos 30 segundos pode ser seguida por injeções bólus suplementares de 0,1-1 microgramas/kg, conforme necessário, até um total máximo de 5 microgramas/kg para uma cirurgia cardíaca.

### **Administração epidural**

Sontilen pode ser administrado por via epidural em crianças apenas por anestesistas especificamente treinados na realização de anestesia epidural pediátrica e no controlo dos efeitos de depressão respiratória dos opióides. Deve estar imediatamente disponível um equipamento de reanimação adequado, incluindo dispositivos de manutenção da função respiratória, bem como um antagonista opióide.

Os doentes pediátricos devem ser monitorizados quanto a sinais de depressão respiratória durante, pelo menos, 2 horas após a administração epidural de Sontilen.

A administração epidural de Sontilen em doentes pediátricos foi documentada apenas num número limitado de casos.

##### Crianças com idade $< 1$ ano:

A segurança e eficácia de sufentanilo em crianças com idade inferior a 1 ano ainda não foram estabelecidas (ver secção 4.4 e secção 5.1).

s dados atualmente disponíveis para crianças com idade superior a 3 meses estão descritos na secção 5.1, contudo não é possível efetuar recomendações posológicas.

Não existem dados disponíveis para recém-nascidos nem para crianças com idade inferior a 3 meses.

##### Crianças com idade $> 1$ ano:

Uma dose única em bólus de 0,25-0,75 microgramas/kg de sufentanilo administrada no intraoperatório proporciona analgesia por um período de 1 a 12 horas. A duração de uma analgesia eficaz é influenciada pelo procedimento cirúrgico e pela utilização epidural concomitante de um anestésico local amídico.

#### Idosos (65 anos e mais) e doentes debilitados:

Como com qualquer outro opióide, os doentes idosos e debilitados necessitarão de doses mais baixas.

A dose total pretendida deve ser cuidadosamente titulada em doentes com qualquer uma das seguintes perturbações:

- Hipotireoidismo não compensado
- Distúrbios pulmonares, principalmente se a capacidade vital estiver reduzida
- Alcoolismo ou insuficiência hepática e renal (ver secção 4.4).

A monitorização pós-operatória prolongada destes doentes também é aconselhável.

Doentes com tratamento crónico com opióides ou com historial de abuso de opiáceos podem necessitar de doses mais altas.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- A administração intravenosa durante o parto, ou antes de clampar o cordão umbilical durante cesarianas, não está recomendado pela possibilidade de depressão respiratória do recém-nascido. Pelo contrário, na administração por via epidural durante o parto, sufentanilo em doses até 30 microgramas, não influencia o estado da mãe ou do recém-nascido. Ver secção 4.4 e secção 4.6.
- Excesso de secreções brônquicas.
- Depressão respiratória consequente de uma terapêutica medicamentosa simultânea.
- Situações nas quais deve ser evitada uma depressão do centro respiratório.

Tal como outros opióides administrados via epidural, o sufentanilo não deve ser administrado na presença de:

- hemorragia grave ou choque
- septicémia
- infeção no local da injeção
- alterações na hemostase sanguínea, como trombocitopenia e coagulopatia
- terapêutica medicamentosa simultânea ou situação clínica que possa contraindicar a técnica de administração epidural.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A administração intravenosa de sufentanilo deve ser realizada apenas por por anestesistas experientes em hospitais ou outras instituições com instalações para intubação endotraqueal e ventilação mecânica.

As funções vitais do doente devem ser monitorizadas com frequência, incluindo na fase pós-operatória.

#### Hiperalgesia induzida por opioides

Assim como com outros opiáceos, em caso de um controlo insuficiente da dor em resposta a um

aumento da dose de sufentanilo, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgesia induzida por opiáceos. Pode haver indicação para uma redução da dose ou para a descontinuação do sufentanilo ou a revisão do tratamento

À semelhança do que acontece com todos os opióides potentes:

A depressão respiratória está relacionada com a dose e pode ser revertida com a administração de um antagonista narcótico (naloxona), mas pode ser necessário administrar doses adicionais deste antagonista, pois a depressão respiratória pode ter uma maior duração do que a da ação do antagonista opióide.

A analgesia profunda é acompanhada por depressão respiratória marcada e perda de consciência, que pode persistir no período pós-operatório e poderá até recorrer, se Sontilen tiver sido administrado por via intravenosa.

A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do doente ao CO<sub>2</sub>, afetando a respiração, no período pós-operatório.

O risco de depressão respiratória retardada deve ser sempre tido em consideração e os doentes deverão permanecer sob vigilância adequada. Equipamento de reanimação e antagonistas narcóticos devem estar prontamente disponíveis.

Risco de uso concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados:

O uso concomitante de sufentanilo e medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a esses riscos, a prescrição concomitante destes medicamentos sedativos deve ser reservada para doentes para os quais não são possíveis opções alternativas de tratamento. Caso seja necessário prescrever sufentanilo concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser utilizada a dose mais baixa eficaz e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Recomenda-se informar os doentes e os seus cuidadores para que estejam cientes destes sintomas (ver secção 4.5).

É normal descontinuar a toma de inibidores da MAO duas semanas antes da anestesia ou de procedimentos cirúrgicos.

A indução de rigidez muscular pode ocorrer levando à depressão respiratória. Esta poderá ser evitável com as seguintes medidas: injeção intravenosa lenta (habitualmente suficiente para doses mais baixas), pré-medicação com benzodiazepinas e uso de relaxantes musculares.

Perturbações respiratórias relacionadas com o sono

Os opióides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxia relacionada com o sono. A utilização de opióides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que se apresentam com ACS, considerar reduzir a dose total de opióides.

Miastenia Gravis:

O sufentanilo pode causar rigidez muscular após administração por injeção i.v., que pode levar ao uso de relaxantes musculares. Portanto, o sufentanilo não deve ser administrado em doentes com miastenia gravis, pois o uso de relaxantes musculares é inadequado para estes doentes.

Podem surgir movimentos (mio)clónicos não epiléticos.

Se o doente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico, ou quando o Sontilen é associado com um relaxante muscular não-vagolítico pode surgir bradicardia e, possivelmente paragem cardíaca. A bradicardia pode ser tratada com a administração de atropina.

Os opióides podem causar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolémia e com insuficiência cardíaca. As doses de indução devem ser ajustadas e administradas lentamente para evitar a depressão cardiovascular. Devem-se tomar medidas adequadas para manter a tensão arterial estável.

Em doentes com compromisso da compliance intracerebral e pressão intracraniana elevada deve-se evitar o uso de injeções rápidas de bólus de opióides; nestes doentes, a diminuição transitória na pressão arterial média foi ocasionalmente acompanhada por uma redução de curta duração da pressão de perfusão cerebral.

Os doentes em tratamento crónico com opióides ou com uma história de abuso de opióides podem precisar de doses mais elevadas.

#### Tolerância e Transtorno por Uso de Opióides (abuso e dependência)

A administração repetida de opioides pode causar tolerância, dependência física e psicológica e pode levar a transtornos por uso de opioides (TUO). O abuso ou a utilização inadequada intencional de Dzuveo pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolvimento de TUO é maior em doentes com historial pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de distúrbios de utilização de substâncias (incluindo distúrbio de consumo de álcool), em consumidores habituais de tabaco ou em doentes com historial pessoal de outros problemas de saúde mental (por exemplo, depressão major, ansiedade e perturbação da personalidade). Vai ser necessário monitorizar os doentes quanto a sinais de comportamento de procura de fármacos (p. ex., pedidos demasiado precoces de novas receitas). Isto inclui a revisão de opioides e fármacos psicoativos (como as benzodiazepinas) concomitantes. Para os doentes com sinais e sintomas de TUO, deve ser considerada uma consulta com um especialista em dependência.

#### Descontinuação do tratamento e síndrome de abstinência

A administração repetida em intervalos curtos por períodos prolongados pode resultar no desenvolvimento de síndrome de abstinência após a interrupção do tratamento. Sintomas após a descontinuação de Sontilen, incluindo taquicardia, hipertensão e agitação, foram reportados com pouca frequência após a interrupção abrupta, particularmente após administração prolongada de mais de 3 dias. Quando reportado, a reintrodução e redução gradual da perfusão foram benéficas. O uso de Sontilen em doentes com terapêutica intensiva com ventilação mecânica não é recomendado para tratamento com duração superior a dias.

#### Efeitos gastrointestinais

O sufentanilo como antagonista dos recetores  $\mu$ -opioides pode reduzir a motilidade gastrointestinal. Por conseguinte, o sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de íleo paralítico. O sufentanilo como antagonista dos recetores  $\mu$ -opioides pode causar espasmos do esfíncter de Oddi. Assim, o sufentanilo deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças da vesícula e vias biliares, incluindo pancreatite aguda.

Recomenda-se reduzir a dose em doentes idosos ou debilitados. Embora as meias-vidas não tenham sido medidas em idosos, uma frequência maior de distúrbios circulatórios foi observada nesses pacientes.

A titulação dos opióides deve ser efetuada com precaução em doentes com qualquer das seguintes condições: hipotireoidismo, doença pulmonar; diminuição na reservarespiratória; alcoolismo; insuficiência hepática ou renal. Estes doentes também precisam de monitorização prolongada no pós-operatório.

Devem ser tomadas precauções na administração, por via epidural em situações de depressão respiratória, compromisso da função respiratória, ou na presença de sofrimento fetal. Deve-se monitorizar cuidadosamente os doentes, durante pelo menos uma hora, após cada administração, uma vez que pode surgir depressão respiratória precoce.

A frequência cardíaca fetal pode mudar durante a administração epidural, portanto, é necessário monitorizar a frequência e pode ser necessário tratamento.

#### População pediátrica

Devido à ampla variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos nos neonatos, existe um risco de sobre ou sub-dosagem na administração intravenosa de sufentanilo durante o período neonatal. Ver secção 4.2 e secção 5.2.

A segurança e eficácia da administração epidural de Sontilen em crianças com idade inferior a 1 ano ainda não foram estabelecidas (ver secção 4.2 e secção 5.1).

Pode-se esperar que recém-nascidos e crianças sejam particularmente sensíveis à depressão respiratória do sufentanilo, como acontece com outros opióides. Portanto, a relação benefício/risco deve ser cuidadosamente avaliada antes de o sufentanilo ser utilizado em recém-nascidos e crianças.

Este medicamento contém 9 mg de sódio por ml de solução injetável, equivalente a 0,45 % da dose diária máxima adulta recomendada pela OMS de 2 g de sódio.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### *Depressores do sistema nervoso central (depressores do SNC)*

Medicamentos como barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, gases halogénicos e outros depressores do sistema nervoso central não seletivos (como por exemplo, o álcool) podem potenciar a depressão respiratória de narcóticos.

Quando os doentes receberam tais medicamentos, a dose necessária de sufentanilo será inferior à habitual. A administração concomitante de sufentanilo em doentes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte.

#### *Efeito do Sontilen em outros medicamentos*

Após a administração de Sontilen, a dose de depressores do SNC deve ser diminuída. Isto é muito importante após a cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada que pode durar, ou retornar, durante o período pós-operatório.

A administração de um depressor do SNC, como as benzodiazepinas, durante esse período pode aumentar o risco de depressão respiratória de forma desproporcional.

Ao administrar, concomitantemente, doses elevadas de sufentanilo e óxido nítrico ou mesmo pequenas doses de benzodiazepínicos (por exemplo, diazepam ou midazolam) pode ocorrer uma redução da função cardíaca (redução da pressão sanguínea, da frequência cardíaca e do débito cardíaco).

A administração concomitante de sufentanilo e suxametónio pode resultar na indução de bradicardia, especialmente se o pulso já se encontrar fraco (ex.: em doentes a receber bloqueadores do canal de cálcio ou beta-bloqueadores). Por isso recomenda-se a redução adequada da dose de um ou de ambos os medicamentos.

#### *Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)*

Em tratamentos com inibidores das MAO até 14 dias antes da terapêutica de opiáceos com petidina, foram observadas interações muito graves no SNC (agitação, rigidez muscular, febre alta, convulsões), bem como na função respiratória e circulatória (depressão circulatória, hipotensão, instabilidade hemodinâmica, coma). Essas interações não são excluídas com o uso

de sufentanilo e, portanto, recomenda-se interromper os inibidores das MAO (pelo menos) 2 semanas antes de qualquer intervenção cirúrgica ou anestésica.

#### *Medicamentos serotoninérgicos*

A co-administração de sufentanilo com um agente serotoninérgico, tais como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs), Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSNs), ou Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAOs), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma situação potencialmente com risco de vida. Os Inibidores da Monoamino-Oxidase não devem ser tomados nas 2 semanas anteriores ou ao mesmo tempo que a toma de Sontilen.

#### *Inibidores do CYP3A4 (citocromo P450 3A4)*

O sufentanilo é metabolizado principalmente via a enzima do citocromo humano P 3A4. No entanto, não foi observada inibição *in vivo* pela eritromicina (um conhecido inibidor da enzima do citocromo P450 3A4). Apesar da falta de dados clínicos, os dados *in vitro* sugerem que outros potentes inibidores da enzima do citocromo P450 3A4, como o cetoconazol, itraconazol e ritonavir, podem inibir o metabolismo do sufentanilo. Isto pode aumentar o risco de depressão prolongada ou retardada. A utilização concomitante de tais medicamentos exige um cuidado e observação especial dos doentes; em particular, pode ser necessário reduzir a dose de Sontilen.

#### *Gabapentinoides*

A utilização concomitante de opioides e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) aumenta o risco de sobredosagem com opioides, depressão respiratória e morte.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A segurança de sufentanilo por via intravenosa em mulheres grávidas não foi ainda avaliada, embora estudos em animais não tenham demonstrado quaisquer efeitos teratogénicos (ver secção 5.3). Tal como com outros medicamentos, os riscos deverão ser ponderados em relação aos potenciais benefícios para a doente.

A administração intravenosa durante o parto, ou antes de clampar o cordão umbilical durante cesarianas, não está recomendado pela possibilidade de depressão respiratória do recém-nascido.

O sufentanilo atravessa rapidamente a placenta e a concentração aumenta linearmente com o aumento da concentração materna. A relação entre a concentração na veia umbilical e a concentração venosa materna é de 0,81.

O sufentanilo pode ser administrado via epidural. Ensaios clínicos controlados e realizados durante o trabalho de parto, demonstraram que sufentanilo adicionado à bupivacaína e administrado por via epidural, em doses totais até 30 microgramas, não tem efeitos adversos nem na mãe, nem no recém-nascido. O sufentanilo atravessa a placenta. Após administração epidural de uma dose total até 30 microgramas, foram detetadas, na veia umbilical, concentrações plasmáticas médias de 0.016 ng/ml.

Deverá sempre ter-se disponível um antídoto para a criança.

### Amamentação

Sufentanilo é excretado através do leite materno. Deve-se administrar sufentanilo a lactantes com precaução.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O sufentanil afeta significativamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Os doentes não devem conduzir ou operar máquinas até que tenha passado tempo suficiente após a administração de Sontilen.

Após a administração, os doentes não devem ser enviados para casa sem supervisão, e é recomendado que evitem a ingestão de álcool.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de sufentanilo foi avaliada em 650 indivíduos tratados com sufentanilo que participaram em 6 ensaios clínicos. Destes, 78 indivíduos participaram em 2 ensaios clínicos em que sufentanilo foi administrado por via intravenosa como agente anestésico para indução e manutenção da anestesia em indivíduos sujeitos a procedimentos cirúrgicos major (bypass arterial coronário ou cirurgia de coração aberto). Os restantes 572 indivíduos participaram em 4 ensaios clínicos de sufentanilo epidural administrado como analgésico pós-operatório ou como analgésico adjuvante da bupivacaína durante trabalho de parto ou expulsão. Estes indivíduos tomaram, pelo menos, 1 dose de sufentanilo e forneceram dados de segurança.

Com base nos resultados destes ensaios clínicos, os efeitos indesejáveis mais frequentemente reportados foram ( $\geq 5\%$  de incidência): sedação (19.5%), prurido (15.2%), náuseas (9.8%) e vômitos (5.7%).

##### *População pediátrica*

Espera-se que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais aos dos adultos.

Além dos efeitos indesejáveis mencionados acima, a tabela seguinte descreve os efeitos indesejáveis reportados com o uso de sufentanilo quer nos ensaios clínicos, quer de experiências pós-comercialização.

As frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1** – Efeitos indesejáveis

Reações Adversas					
Classes de sistemas de órgãos	Frequência				
	Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raros ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Desconhecidos
Infeções e infestações			Rinite		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade		Choque anafilático, Reação anafilática, Reação anafilatóide
Perturbações do			Apatia,		



foro psiquiátrico			Nervosismo		
Doenças do sistema nervoso	Sedação	Tremor neonatal, Tonturas, Enxaquecas	Ataxia, Discinesia neonatal, Distonia, Hiperreflexia, Hipertonia, Hipocinesia neonatal, Sonolência		Coma, Convulsão, Contrações musculares involuntárias
Afeções oculares			Distúrbios visuais		Miose
Cardiopatias		Taquicardia	Bloqueio Auriculoventricular, Cianose, Bradicardia, Arritmia, Eletrocardiograma anormal		Paragem cardíaca
Vasculopatias		Hipertensão, Hipotensão, Palidez			Choque
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Cianose neonatal	Broncoespasmo, Hipoventilação, Disfonia, Tosse, Soluços, Perturbações respiratórias		Paragem respiratória, Apneia, Depressão respiratória, Edema Pulmonar, Laringoespasma
Doenças gastrointestinais		Vômitos, Náuseas			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido	Descoloração da pele	Dermatite alérgica, Hiperhidrose, Rash, Rash neonatal, Pele seca		Eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Contrações musculares	Dores nas costas, Hipotonia neonatal, Rigidez muscular		Espasmos musculares
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária, Incontinência urinária			
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia	Hipotermia, Decréscimo da temperatura corporal, Aumento da temperatura corporal, Arrepios,		

			Reação no local de injeção, Dor no local de injeção, Dor		
--	--	--	--	--	--

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

### Sinais e sintomas

As manifestações de sobredosagem de sufentanilo são uma extensão das suas ações farmacológicas. Dependendo da sensibilidade individual, o quadro clínico será determinado principalmente pelo grau de depressão respiratória, variando de bradipneia a apneia.

### Tratamento

Quando surge hipoventilação ou apneia, deverá ser administrado oxigénio e fazer ventilação controlada ou assistida, consoante indicado. Um antídoto específico dos opióides deverá ser utilizado para controlar a depressão respiratória, como indicado, o que não exclui a utilização de outras medidas terapêuticas imediatas. A depressão respiratória pode durar mais tempo do que o efeito do antagonista; pelo que se poderão ter de se administrar doses suplementares deste antagonista.

Se a depressão respiratória se associar a rigidez muscular, administrar um medicamento bloqueador neuromuscular por via endovenosa, para facilitar a respiração assistida ou controlada.

O doente deverá ser cuidadosamente observado, a temperatura corporal e hidratação adequada devem ser mantidas. Se a hipotensão, for grave e persistente, deverá considerar-se a hipótese de hipovolémia que, se presente, deverá ser controlada, através da administração parentérica adequada de líquidos.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 2.12- Sistema nervoso central. Analgésicos estupefacientes, código ATC: N01AH03

O sufentanilo é um analgésico opióide altamente potente com efeito farmacológico  $\mu$ -agonista. O sufentanilo é um analgésico narcótico muito potente (7-10 vezes mais potente do que o fentanilo no homem) com uma grande margem de segurança ( $DL_{50}/DE_{50}$  para o menor nível de analgesia) em ratos; o valor desta relação 25.211 é superior quer ao fentanilo, (277) quer ao da morfina (69,5). Sufentanilo administrado por via intravenosa tem um rápido início de ação. A acumulação limitada e a eliminação rápida dos tecidos permitem um recobro rápido. A profundidade da analgesia está relacionada com a dose e pode ajustar-se ao nível da dor da intervenção cirúrgica.

À semelhança de outros narcóticos analgésicos, o sufentanilo (dependendo da dose e da velocidade de administração) pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Os doseamentos de histamina não evidenciaram nenhum potencial de este fármaco provocar a libertação de histamina em doentes a fazer sufentanilo.

Todas as ações de sufentanilo são imediata e completamente revertidas por um antagonista narcótico específico.

A administração de sufentanilo por via epidural provoca analgesia, com início rápido (5 a 10 minutos) e uma duração moderada (geralmente 4-6 horas).

#### *População pediátrica*

##### Administração epidural

A média do início de ação e da duração da analgesia foi de  $3,0 \pm 0,3$  e  $198 \pm 19$  minutos, respetivamente, após administração epidural de 0,75 microgramas/kg de sufentanilo em 15 crianças com idades compreendidas entre 4 e 12 anos.

O sufentanilo foi administrado por via epidural em apenas um número limitado de crianças com idades compreendidas entre os 3 meses e 1 ano, na forma de dose única em bólus de 0,25-0,75 microgramas/kg para o controlo da dor em pós-operatório.

Em crianças com idade superior a 3 meses, uma dose epidural em bólus de 0,1 microgramas/kg de sufentanilo seguida de uma perfusão epidural de 0,03-0,3 microgramas/kg/h combinada com um anestésico local amídico proporcionou uma analgesia em pós-operatório eficaz por um período de até 72 horas em doentes submetidos a cirurgia subumbilical.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### *Absorção*

Com a administração por via epidural as concentrações máximas atingem-se em 10 minutos e são 4-6 vezes menores do que as obtidas após administração intravenosa. A associação com epinefrina (50-75 microgramas) reduz a absorção rápida inicial em 25%-50%.

#### *Distribuição*

Nos estudos em que se administrou o sufentanilo foi administrado em doses que variaram entre 250 e 1500 microgramas, que permitiram a colheita prolongada de amostras de sangue e a quantificação dos níveis plasmáticos do medicamento, obtiveram-se os seguintes valores: tempos de semivida de distribuição sequenciais de 2,3-4,5 minutos e 35-73 minutos, um volume de distribuição de compartimento central de 14,2 l, um volume de distribuição no estado estacionário de 344 l.

As fases de distribuição sequenciais, mas não a fase terminal (tempo de semivida variou de 4,1 h após 250 microgramas a 10-16 h após 500-1500 microgramas), determinaram o decaimento das concentrações plasmáticas de sufentanilo de níveis terapêuticos até aos de recuperação. A farmacocinética de sufentanilo é linear no intervalo de dosagem estudado.

A ligação de sufentanilo às proteínas plasmáticas é cerca de 92,5%.

#### *Biotransformação*

O fígado e intestino delgado são os principais locais de biotransformação. Sufentanilo é metabolizado sobretudo via enzima do citocromo P450 3A4 humano.

#### *Eliminação*

A semivida média de eliminação de sufentanilo é 784 (656-938) min. Devido às limitações do ensaio de deteção, a semivida de eliminação de sufentanilo foi significativamente menor (240 min) após a dosagem de 250 microgramas do que após a dosagem de 1500 microgramas. A depuração plasmática é 917 ml/min. Aproximadamente 80% da dose administrada é excretada em 24h e apenas 2% da dose é eliminada na forma inalterada.

#### *Populações especiais*

##### *Compromisso hepático*

O volume de distribuição está significativamente aumentado e a depuração total significativamente diminuída em doentes com cirrose quando comparados com o controlo. Isto resulta num prolongamento significativo da semivida em cerca de 30% o que requer um período de observação pós-operatório mais longo (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal*

O volume de distribuição em estado de equilíbrio, depuração total e semivida de eliminação terminal em doentes em diálise e sujeitos a transplante renal não são diferentes da população controlo saudável. A fração livre de sufentanilo nesta população não é diferente dos doentes sem compromisso renal.

##### *População pediátrica*

A informação farmacocinética em crianças é limitada.

#### Administração intravenosa

A ligação às proteínas plasmáticas em crianças é mais baixa comparativamente à dos adultos, sendo que aumenta com a idade. Em recém-nascidos, o sufentanilo está cerca de 80,5% ligado a proteínas comparado com 88,5% nos bebés, 91,9% nas crianças e 92,5% nos adultos.

Após a administração intravenosa em bólus de 10-15 microgramas/kg de sufentanilo nos doentes pediátricos submetidos a cirurgia cardíaca, a farmacocinética de sufentanilo pode ser descrita por uma curva triexponencial, tal como nos adultos. A depuração normalizada para o peso corporal revelou ser superior nos bebés e nas crianças em comparação com os adolescentes, os quais tiveram taxas de depuração comparáveis às dos adultos. Nos recém-nascidos, a depuração estava significativamente reduzida, tendo exibido uma ampla variabilidade (intervalo de 1,2 a 8,8 ml/min/kg e um valor discrepante de 21,4 ml/min/kg). Os neonatos demonstraram ter um maior volume de distribuição no estado estacionário e uma semivida de eliminação prolongada. As diferenças farmacodinâmicas resultantes das diferenças nos parâmetros farmacocinéticos podem ser superiores se se contemplar a fração não ligada.

**Tabela 2:** Média dos parâmetros farmacocinéticos de sufentanilo em crianças após administração intravenosa de uma dose única em bólus de 10-15 microgramas/kg de sufentanilo (N = 28)

Grupo etário	N	V <sub>dss</sub> (L/kg) Média (± SD)	T <sub>1/2β</sub> (min) Média (± SD)	Depuração (ml/kg/min) Média (± SD)
Neonatos (0 a 30 dias)	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)
Crianças (3 a 11 anos)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Adolescentes (13 a 18 anos)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

D = Depuração, normalizada para o peso corporal; N= número de doentes incluídos na análise; DP = desvio padrão; T<sub>1/2β</sub> = semivida de eliminação; V<sub>dss</sub> = volume de distribuição no estado estacionário. Os grupos etários referidos correspondem aos das crianças estudadas.

#### Administração epidural

Após administração epidural de 0,75 microgramas/kg de sufentanilo em 15 crianças com idades compreendidas entre 4 e 12 anos, os níveis plasmáticos obtidos aos 30, 60, 120 e 240 min após injeção situaram-se no intervalo de  $0,08 \pm 0,01$  a  $0,10 \pm 0,01$  ng/ml.

Em 6 crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 12 anos que receberam 0,6 microgramas/kg de sufentanilo em bólus seguido de uma perfusão contínua por via epidural de 0,08 microgramas/kg/h de sufentanilo e 0,2 mg/kg/h de bupivacaína durante 48 h, foram obtidas concentrações máximas aproximadamente aos 20 min após a injeção em bólus, num intervalo que se situa entre valores abaixo do limite de quantificação ( $< 0,02$  ng/ml) e 0,074 ng/ml.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Nenhum.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Embalagem fechada

30 meses.

#### Após abertura

Após a primeira abertura, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

#### Após reconstituição

A estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas abaixo de 25°C e a 2-8°C. No entanto, do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de armazenamento e condições prévias ao uso são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar as 24 horas a 2-8°C, a menos que tenham sido utilizadas condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Manter as ampolas dentro de embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Ampolas de vidro tipo I transparente de 10 ml e 5 ml, respetivamente. As ampolas são apresentadas com uma etiqueta e são secundariamente embaladas em bandejas de PVC moldadas (cada bandeja contém 5 ampolas), seladas com folha de PE. A membrana removível em blisters de PVC é utilizada apenas no caso das ampolas de 5 ml.

Embalagens de 5 ou 10 ampolas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Pode ser misturado com solução para perfusão isotónica de cloreto de sódio, solução para perfusão de glucose a 5% e solução para perfusão de lactato de Ringer.

Use luvas ao abrir o frasco. A exposição accidental da pele deve ser tratada enxaguando a área afetada com água. Evite usar sabão, álcool e outros produtos de limpeza que possam causar danos químicos ou físicos à pele.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medochemie Ltd.  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011 Limassol  
Chipre

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **Sontilen 5 mcg/ml solução injetável ou para perfusão**

Registo nº 5767843 – 5x10ml ampolas, 5mcg/ml, vidro tipo I

### **Sontilen 50 mcg/ml solução injetável ou para perfusão**

Registo nº 5767876 – 5x5ml ampolas, 50mcg/ml, vidro tipo I

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**