

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Safentil 5 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión EFG  
Safentil 50 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Safentil 5 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión  
Cada ml de solución contiene 5 microgramos de sufentanilo en forma de citrato de sufentanilo.

Safentil 50 microgramos/ml solución inyectable y para perfusión  
Cada ml de solución contiene 50 microgramos de sufentanilo en forma de citrato de sufentanilo.

Excipiente con efecto conocido: hidróxido de sodio y cloruro de sodio.  
Cada ml de solución contiene 0,39 mmol de sodio (9 mg).

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.  
La solución es transparente e incolora, libre de partículas visibles, con pH de 4,0 a 6,0 y osmolalidad de 250 a 310 mOsmol/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

##### Adultos:

Anestesia y analgesia combinadas.  
Analgesia epidural en el tratamiento del dolor postoperatorio.  
Agente analgésico complementario a la bupivacaína administrada por vía epidural para el tratamiento del dolor durante el parto y el expulsivo.

##### Población pediátrica:

*Vía intravenosa:* Safentil está indicado como analgésico durante la inducción y/o el mantenimiento de la anestesia general balanceada en niños a partir del mes de edad.

*Vía epidural:* Safentil está indicado para el tratamiento del dolor postoperatorio en la cirugía general, torácica u ortopédica en niños a partir de 1 año.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Adultos

Anestesia y analgesia combinadas:  
Analgesia: 0,5 - 5 microgramos/kg por vía IV  
Anestesia: 25 - 50 microgramos/kg por vía IV  
Analgesia epidural en el tratamiento del dolor postoperatorio: 25-50 microgramos.  
Complemento analgésico en el parto: 5 - 20 microgramos por vía epidural.

### **Administración intravenosa**

Para evitar la bradicardia se recomienda administrar una pequeña dosis intravenosa de anticolinérgico justo antes de la inducción (ver sección 4.4).

### **Administración epidural**

Se debe comprobar la colocación correcta de la aguja o catéter en el espacio epidural antes de inyectar Safentil.

#### Población pediátrica

### **Administración intravenosa**

#### Niños $\leq 1$ mes (neonatos)

A causa de la alta variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en los neonatos, no es posible realizar una recomendación fiable de la dosis. Ver también secciones 4.4 y 5.2.

#### Niños $> 1$ mes

A todas las dosis, para evitar la bradicardia, se recomienda la premedicación con un anticolinérgico (como la atropina), salvo contraindicación.

#### Inducción de la anestesia

Safentil se puede inyectar en forma de un bolo lento de 0,2-0,5 microgramos/kg durante 30 segundos o más en combinación con un agente inductor de anestesia. En la cirugía mayor (p. ej. cirugía cardíaca) pueden administrarse dosis de hasta 1 microgramo/kg.

#### Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados

Safentil puede administrarse como parte de una anestesia combinada. La dosis depende de la dosis de los agentes anestésicos concomitantes, del tipo y la duración de la intervención. Una dosis inicial de 0,3-2 microgramos/kg inyectada mediante bolo lento durante al menos 30 segundos puede ir seguida de bolos adicionales de 0,1-1 microgramos/kg como sea requerido, hasta un máximo total de 5 microgramos/kg en total para la cirugía cardíaca.

### **Administración epidural**

Solo un anestesiista familiarizado con la anestesia epidural pediátrica y el manejo de los efectos de depresión respiratoria de los opioides debe administrar Safentil a los 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 Safentil, se debe monitorizar a los pacientes pediátricos para descartar signos de depresión respiratoria durante al menos 2 horas. El uso de sufentanilo administrado por vía epidural a pacientes pediátricos se ha documentado solo en un número limitado de casos.

#### Niños $< 1$ año:

Todavía no se ha establecido la seguridad ni la eficacia del sufentanilo en niños de menos de 1 año (ver también sección 4.4 y 5.1).

Los datos disponibles actualmente en niños de más de 3 meses se describen en la sección 5.1 pero no es posible realizar una recomendación de la dosis.

No se dispone de datos en neonatos ni lactantes de menos de 3 meses.

#### Niños $> 1$ año:

Una única dosis intraoperatoria de 0,25-0,75 microgramos/kg de peso corporal de sufentanilo administrada en bolo alivia el dolor durante un periodo de entre 1 y 12 horas. La duración de la analgesia eficaz depende

de la intervención quirúrgica y de la administración epidural concomitante de anestésicos locales tipo amida.

*Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) y pacientes debilitados:*

Al igual que sucede con otros opioides, los pacientes de edad avanzada y los pacientes debilitados requieren dosis más bajas.

La dosis total prevista debe adaptarse cuidadosamente en los pacientes con cualquiera de los siguientes trastornos:

- Hipotiroidismo no compensado
- Trastornos pulmonares, especialmente si la capacidad vital está reducida
- Alcoholismo o insuficiencia hepática o renal (ver también sección 4.4).

También en estos pacientes se recomienda una vigilancia postoperatoria prolongada.

Los pacientes en tratamiento crónico con opioides o con antecedentes de abuso de opiáceos pueden requerir dosis más altas.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al sufentanilo, a otros opioides o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- No se recomienda el uso intravenoso durante el parto ni antes del pinzamiento del cordón umbilical durante la cesárea por la posibilidad de depresión respiratoria en el neonato. Por el contrario, el uso epidural de sufentanilo durante el parto a dosis de hasta 30 microgramos no afecta al estado de la madre ni del neonato. Ver sección 4.4 y 4. 6.
- Exceso de secreciones bronquiales
- Depresión respiratoria provocada por otros medicamentos
- Trastornos en los que deba evitarse la depresión del centro respiratorio

Al igual que sucede con otros opioides administrados por vía epidural, el sufentanilo no debe administrarse en caso de:

- hemorragia grave o shock
- septicemia
- infección en el punto de inyección
- alteraciones de la hemostasia como trombocitopenia y coagulopatía

tratamiento con anticoagulantes o cualquier otro tratamiento farmacológico concomitante o problemas médicos que contraindiquen la técnica de la administración epidural.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La administración intravenosa del sufentanilo solo debe realizarla un anestesista experimentado en hospitales u otros centros que cuenten con instalaciones para intubación endotraqueal y ventilación mecánica.

Se deben monitorizar las funciones vitales del paciente de la forma habitual, y esto incluye la fase postoperatoria.

*Al igual que sucede con todos los opioides potentes:*

La depresión respiratoria está relacionada con la dosis y puede revertirse con antagonistas específicos de los opioides. Dado que la depresión respiratoria puede prolongarse más tiempo que el efecto del

antagonista de los opioides, se debe observar al paciente y puede ser necesario administrar dosis adicionales del antagonista opioide específico.

La anestesia profunda va acompañada de una intensa depresión respiratoria y pérdida de la conciencia que puede prolongarse o repetirse en la fase postoperatoria.

La hiperventilación durante la anestesia puede alterar las respuestas del paciente al CO<sub>2</sub>, provocando una reducción de la oxigenación en el periodo postanestésico.

Se debe tener siempre en cuenta el riesgo de depresión respiratoria tardía y se debe supervisar al paciente de forma adecuada. Debe haber un equipo de reanimación y antagonistas de los opioides disponibles de inmediato.

#### Riesgo por el uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados:

El uso concomitante de sufentanilo y sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. A causa de este riesgo, la prescripción concomitante de estos sedantes debe reservarse para los pacientes sin opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir sufentanilo de forma concomitante con sedantes, se debe emplear la menor dosis eficaz y la duración del tratamiento debe ser la menor posible.

Se debe realizar una vigilancia estrecha de los signos y síntomas de la depresión respiratoria y de la sedación en estos pacientes. A este respecto, es muy recomendable informar a los pacientes y sus cuidadores de que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

De forma general, se recomienda interrumpir los inhibidores de la MAO dos semanas antes de la anestesia o las intervenciones quirúrgicas.

Podría producirse rigidez muscular que puede derivar en depresión respiratoria. Esto puede evitarse mediante una inyección IV lenta (normalmente son suficientes dosis pequeñas), premedicación con benzodiazepinas y relajantes musculares.

#### Miastenia gravis:

El sufentanilo puede provocar rigidez muscular después de la administración por vía IV, lo que puede requerir el uso de relajantes musculares. Por tanto, el sufentanilo no se debe usar en pacientes con miastenia gravis ya que el tratamiento con relajantes musculares no es apropiado en estos pacientes.

Puede producir movimientos (mio)clónicos no epilépticos.

Puede producir bradicardia y posiblemente parada cardíaca si el paciente ha sido tratado con una dosis baja de anticolinérgicos o si Safentil se combina con relajantes musculares no vagolíticos. La bradicardia puede tratarse con atropina.

Los opioides pueden inducir hipotensión, especialmente en los pacientes hipovolémicos y en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Las dosis de inducción se deben ajustar y administrar lentamente para evitar la depresión cardiovascular. Se deben tomar medidas apropiadas para mantener la tensión arterial estable.

Es necesario tomar precauciones en los pacientes con traumatismo craneoencefálico y presión intracraneal alta. Se deben evitar las inyecciones en bolo rápidas de opioides en caso de circulación cerebral comprometida o distensibilidad intracraneal ya que el descenso agudo de la presión craneal puede ir acompañado de una breve reducción de la presión de perfusión cerebral.

Los pacientes en tratamiento crónico con opioides o con antecedentes de abuso de opiáceos pueden requerir dosis más altas.

Se recomienda reducir la dosis en pacientes de edad avanzada o debilitados. Aunque no se ha determinado que la semivida en los pacientes de edad avanzada sea más larga, sí que se ha observado una frecuencia mayor de trastornos circulatorios en estos pacientes.

Las dosis de opioides deben ajustarse con precaución en pacientes con los siguientes trastornos: hipotiroidismo no controlado, enfermedades pulmonares, volumen de reserva respiratorio reducido, alcoholismo, insuficiencia hepática o renal. Estos pacientes requieren monitorización postoperatoria prolongada.

Durante la administración epidural deben tomarse precauciones en pacientes con depresión respiratoria o función respiratoria comprometida además de tenerse en cuenta la exposición fetal. El paciente debe estar en observación estrecha durante al menos 1 hora después de cada dosis, ya que se puede producir una depresión respiratoria temprana o tardía.

El ritmo cardíaco del feto puede cambiar durante la administración epidural, por tanto es necesario monitorizar el ritmo y podría requerirse tratamiento.

#### Población pediátrica

Debido a la alta variabilidad de los parámetros farmacocinéticos en los neonatos, existe riesgo de sobredosis o infratratamiento con sufentanilo intravenoso durante el periodo neonatal. Ver también secciones 4.2 y 5.2.

Todavía no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Safentil administrado a niños de menos de 1 año (ver también secciones 4.2 y 5.1).

Es previsible que los neonatos y los niños sean particularmente sensibles a la depresión respiratoria por sufentanilo, ya que este es el caso con otros opioides. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo antes de emplear sufentanilo en neonatos y niños.

Este medicamento contiene 9 mg de sodio por ml de solución inyectable, equivalente a un 0,45 % del consumo máximo diario recomendado por la OMS de 2 g de sodio en el caso de los adultos.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Depresores del sistema nervioso central (depresores del SNC)*

Los barbitúricos, las benzodiazepinas, los antipsicóticos, los anestésicos generales y otros depresores no selectivos del SNC (p. ej. el alcohol) pueden agravar el efecto de depresión respiratoria de los opioides. Si el paciente ha recibido uno de estos depresores del SNC, necesitará una dosis menor de Safentil. El uso concomitante de Safentil en pacientes con respiración espontánea puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

#### *Efecto de Safentil sobre otros fármacos*

Tras la administración de Safentil, debe reducirse la dosis de los depresores del SNC. Esto es especialmente importante después de una intervención quirúrgica ya que la analgesia profunda va acompañada de una depresión respiratoria intensa que se puede prolongar o reaparecer durante el periodo postoperatorio.

La administración de un depresor del SNC, p. ej. una benzodiazepina, durante este periodo puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria de forma desproporcionada.

A dosis altas de sufentanilo, la administración concomitante de óxido nítrico o incluso de dosis bajas de benzodiazepinas (p. ej. diazepam o midazolam) puede provocar una disfunción cardíaca (caída de la tensión arterial y descenso del gasto y el ritmo cardíacos).

La administración de sufentanilo con suxametonio puede inducir bradicardia, especialmente si el pulso ya es bajo (p. ej. en pacientes tratados con antagonistas del calcio o betabloqueantes). Por tanto, es recomendable reducir debidamente la dosis de uno o ambos medicamentos.

#### *Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)*

En caso de tratamiento con IMAO hasta 14 días antes del tratamiento con opioides (petidina), se han observado interacciones potencialmente mortales sobre el SNC (agitación, rigidez muscular, fiebre alta, convulsiones), así como sobre la función respiratoria y circulatoria (depresión circulatoria, hipotensión, inestabilidad hemodinámica, coma). Estas interacciones no pueden excluirse con el sufentanilo y, por tanto, se recomienda interrumpir los IMAO (al menos) 2 semanas antes de la intervención o la anestesia.

#### *Fármacos serotoninérgicos*

La coadministración de sufentanilo y un fármaco serotoninérgico como un ISRS, IRSN o IMAO puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, que es un trastorno potencialmente mortal.

#### *Inhibidores del CYP3A4 (citocromo P450 3A4)*

El sufentanilo se metaboliza principalmente por vía del citocromo P450 3A4, pero no se ha observado inhibición *in vivo* de la eritromicina (un conocido inhibidor de las enzimas del citocromo P450 3A4). Aunque no existen datos clínicos, los datos *in vitro* indican que otros inhibidores potentes del CYP 3A4 como el ketoconazol, el itraconazol y el ritonavir pueden inhibir el metabolismo del sufentanilo de tal forma que aumente el riesgo de depresión respiratoria prolongada o retardada. Si fuera necesaria la aplicación simultánea, el paciente deberá vigilarse muy estrechamente. Puede ser necesario reducir la dosis de Safentil.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo:

La experiencia con el uso intravenoso de sufentanilo en mujeres embarazadas es escasa. Los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos. Al igual que sucede con otros fármacos, debe sopesarse el riesgo frente a los posibles beneficios para la paciente.

Está contraindicado el uso intravenoso durante el parto o antes de pinzar el cordón umbilical durante la cesárea por la posibilidad de depresión respiratoria en el neonato.

El sufentanilo atraviesa rápidamente la placenta y la concentración aumenta de forma lineal con la concentración materna. El ratio entre la concentración en la vena umbilical y la concentración venosa materna es de 0,81.

El sufentanilo puede administrarse por vía epidural. Los estudios clínicos controlados durante el parto han demostrado que el sufentanilo añadido a la bupivacaína por vía epidural en dosis totales de hasta 30 microgramos no provoca efectos perjudiciales en la madre ni el neonato. El sufentanilo atraviesa la placenta. Tras la administración epidural de una dosis total no superior a 30 microgramos, se detectaron concentraciones plasmáticas medias de 0,016 nanogramos/ml en la vena umbilical.

Siempre debe haber disponible un antídoto para el neonato.

Lactancia:

El sufentanilo se excreta en la leche materna. Se deben tomar precauciones al administrar sufentanilo a una mujer durante la lactancia.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

El sufentanilo afecta de forma importante a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes solo deben conducir vehículos a motor y utilizar máquinas si ha transcurrido un tiempo suficiente después de la administración de Safentil.

Los pacientes no deben ser dados de alta sin supervisión y se les debe recomendar no consumir alcohol.

**4.8 Reacciones adversas**

La seguridad del sufentanilo se evaluó en 650 sujetos tratados con sufentanilo que participaron en 6 ensayos clínicos. De estos, 78 sujetos participaron en 2 ensayos de sufentanilo administrado por vía intravenosa como agente anestésico para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en sujetos sometidos a cirugía mayor (bypass coronario o intervenciones quirúrgicas a corazón abierto). Los otros 572 sujetos participaron en 4 ensayos de sufentanilo por vía epidural administrado como analgésico postoperatorio, o como agente analgésico complementario a la bupivacaína epidural durante las labores de parto y el alumbramiento. Estos sujetos recibieron al menos 1 dosis de sufentanilo y proporcionaron datos sobre seguridad.

Basándose en los datos sobre seguridad globales de estos ensayos clínicos, las RA notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$  de incidencia) fueron: sedación (19,5 %), prurito (15,2 %), náuseas (9,8 %) y vómitos (5,7 %).

*Población pediátrica*

Es previsible que la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas en los niños sean iguales que en los adultos.

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas relacionadas con el sufentanilo, notificadas en ensayos clínicos, incluidas las mencionadas anteriormente, o en el uso poscomercialización.

Se utiliza el siguiente convenio de frecuencia:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1.** Efectos adversos

Reacciones adversas					
Clasificación de órganos del sistema	Categoría de frecuencia				
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$ )	Frecuencia no conocida
Infección e infestación			Rinitis		
Trastornos del sistema			Hipersensibilidad		Shock anafiláctico,

<b>Reacciones adversas</b>					
<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>				
	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10 000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
inmunológico					reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos			Apatía, nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Sedación	Temblor neonatal, mareo, cefalea	Ataxia, discinesia neonatal, distonía, hiperreflexia, hipertonía, hipocinesia neonatal, somnolencia		Coma, convulsiones, contracciones musculares involuntarias
Trastornos oculares			Alteraciones visuales		Miosis
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Bloqueo auriculoventricular, cianosis, bradicardia, arritmia, electrocardiograma anormal		Parada cardíaca
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión, palidez			Shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Cianosis neonatal	Broncoespasmo, hipoventilación, disfonía, tos, hipo, trastornos respiratorios		Parada respiratoria, apnea, depresión respiratoria, edema pulmonar, laringoespasmo
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Cambio de color de la piel	Dermatitis alérgica, hiperhidrosis, exantema, exantema neonatal, piel seca		Eritema
Trastornos musculoesqueléticos		Fasciculaciones musculares	Dolor de espalda , hipotonía neonatal,		Espasmos musculares

<b>Reacciones adversas</b>					
<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>				
	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10 000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
y del tejido conjuntivo			rigidez muscular		
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria, incontinencia urinaria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fiebre	Hipotermia, temperatura corporal baja, temperatura corporal alta, escalofríos, reacción en el punto de inyección, dolor en el sitio de inyección, dolor		

#### 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**

##### Signos y síntomas

La sobredosis parece ser una amplificación de los efectos farmacológicos del sufentanilo. Dependiendo de la sensibilidad individual, el efecto clínicamente importante más grave de la sobredosis es la depresión respiratoria, que puede manifestarse en todos los grados desde la bradipnea a la apnea.

##### Tratamiento

En la hipoventilación o apnea se debe administrar oxígeno con respiración asistida o controlada según esté indicado. Se puede usar un antagonista de los opioides específico para controlar la depresión respiratoria. Al mismo tiempo, también se debe instaurar un tratamiento sintomático inmediato. Dado que la duración de la depresión respiratoria inducida por el sufentanilo puede superar el tiempo de actividad del antagonista, puede ser necesario administrar dosis repetidas del antagonista.

Si la depresión respiratoria se asocia a rigidez muscular, puede ser necesario administrar un agente bloqueante neuromuscular por vía intravenosa para facilitar la respiración asistida o controlada.

Se debe hacer un seguimiento estrecho del paciente y mantener el calor corporal y el aporte de fluidos. Valorar la hipovolemia como posible causa de la hipotensión grave o persistente. En este caso, se debe controlar con la adecuada administración parenteral de fluidos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos opioides, Código ATC: N01AH03.

El sufentanilo es un potente opioide sintético con efecto farmacológico de agonista de los receptores  $\mu$ . El sufentanilo es un opioide muy potente (7-10 veces más potente que el fentanilo en humanos) con un alto índice de seguridad (DL50/DE50 para el menor grado de analgesia) en ratas; a 25, 211, el índice es mayor que para el fentanilo (277) y la morfina (69,5). El sufentanilo por vía intravenosa presenta un inicio de acción rápido. La acumulación limitada y la rápida eliminación de los compartimientos de almacenamiento permite una recuperación rápida. La profundidad de la analgesia es dependiente de la dosis y puede ajustarse, según sea necesario, al nivel del dolor durante la intervención.

Al igual que con otros opioides, el sufentanilo (dependiendo de la dosis y la velocidad de administración) puede provocar rigidez muscular, así como euforia, miosis y bradicardia.

Las pruebas de histamina no han demostrado potencial de liberación de histamina en pacientes tratados con sufentanilo.

El efecto del sufentanilo se revierte de forma inmediata y completa con un antagonista opioide específico.

Cuando se administra por vía epidural, el sufentanilo proporciona analgesia espinal con un inicio de acción rápido (5-10 min.) de duración moderada (normalmente 4-6 horas).

#### *Población pediátrica*

##### Administración epidural

El tiempo medio de inicio y duración de la analgesia fue de  $3,0 \pm 0,3$  y  $198 \pm 19$  minutos, respectivamente, tras la administración epidural de 0,75 microgramos/kg de sufentanilo a 15 niños de entre 4 y 12 años.

El sufentanilo por vía epidural solo se ha administrado a un número limitado de niños de entre 3 meses y 1 año en forma de bolo único de 0,25-0,75 microgramos/kg para el control del dolor postoperatorio.

En niños de más de 3 meses, un bolo por vía epidural de 0,1 microgramos/kg de sufentanilo seguido de una perfusión epidural de 0,03-0,3 microgramos/kg/h combinada con un anestésico local del grupo de las amidas consiguió una analgesia postoperatoria eficaz durante 72 horas en pacientes después de la cirugía hipogástrica.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

En el uso epidural, la concentración plasmática máxima se alcanza en el plazo de 10 minutos y es 4-6 veces menor que la concentración plasmática tras la administración intravenosa. La administración concomitante de efedrina (50-75 microgramos) reduce aún más la rapidez de la absorción inicial en un 25-50 %.

#### Distribución

En estudios en los que se administraron dosis de sufentanilo de 250-1500 microgramos por vía intravenosa durante un periodo prolongado, la semivida durante la fase de distribución fue de 2,3 - 4,5 minutos y de 35 - 73 minutos, el volumen de distribución en el compartimiento central de 14,2 litros y el volumen de distribución en el estado estacionario de 344 litros.

Lo que determina la velocidad de descenso de las concentraciones plasmáticas del rango terapéutico al subterapéutico es la semivida en la fase de distribución y no la semivida de eliminación (que oscila entre 4,1 h después de administrar 250 microgramos y 10-16 horas después de administrar 500-1500 microgramos). La farmacocinética del sufentanilo es lineal en los estudios de búsqueda de dosis.

La unión a las proteínas plasmáticas del sufentanilo es del 92,5 %.

### Biotransformación

La biotransformación del compuesto se produce principalmente en el hígado y el intestino delgado. El sufentanilo se metaboliza principalmente por vía de las enzimas del citocromo P450 3A4 humano.

### Eliminación

La semivida media (rango) de eliminación terminal fue de 784 (656 - 938) minutos. A causa del límite de detección de la metodología, la semivida de eliminación después de una dosis de 250 microgramos fue significativamente menor (240 minutos) que después de la dosis de 1500 microgramos. La tasa de eliminación fue de 917 ml/minuto. Casi el 80 % de la dosis administrada se elimina en el plazo de 24 horas, y solo el 2 % en forma del compuesto sin modificar.

### ***Poblaciones especiales***

#### *Insuficiencia hepática*

El volumen de distribución aumenta ligeramente y el aclaramiento total es ligeramente menor en los pacientes con cirrosis que en los pacientes de control. Esto produce una prolongación significativa de la semivida de aproximadamente el 30 % que, con frecuencia requiere un periodo de observación postoperatoria más prolongado (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

El volumen de distribución en el estado estacionario, el aclaramiento total y la semivida de eliminación terminal en pacientes dializados o sometidos a trasplante renal no difieren de los valores observados en los controles sanos. La fracción libre de sufentanilo en esta población no difiere de la de los pacientes sanos.

#### *Población pediátrica*

La información farmacocinética en los niños es limitada.

### Administración intravenosa

La unión a las proteínas plasmáticas en niños es menor que en adultos y aumenta con la edad. En neonatos, aproximadamente el 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.

Tras la administración de una dosis en bolo intravenoso de sufentanilo de 10-15 microgramos/kg en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca, la farmacocinética del sufentanilo puede describirse mediante una curva triexponencial como en los adultos. Se ha demostrado que el aclaramiento normalizado en relación al 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 mayor 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 2:** Parámetros farmacocinéticos medios del sufentanilo en niños tras la administración de 10-15 microgramos/kg de sufentanilo en un bolo intravenoso único (N = 28).

<b>Grupo de edad</b>	<b>N</b>	<b>V<sub>dis</sub> (l/kg)</b> <b>Media (± DE)</b>	<b>T<sub>1/2β</sub> (min.)</b> <b>Media (± DE)</b>	<b>Aclaramiento</b> <b>(ml/kg/min.)</b> <b>Media (± DE)</b>
Neonatos (0 a 30 días)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Lactantes (1 a 23 meses)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)

Niños (3 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)

Aclaramiento = normalizado por el peso corporal; N = número de pacientes incluidos en el análisis; DE = desviación estándar;  $T_{1/2\beta}$  = semivida de eliminación;  $V_{dss}$  = volumen de distribución en el estado estacionario. Los rangos de edad indicados son los de los niños estudiados.

### Administración epidural

Tras la administración epidural de 0,75 microgramos/kg de sufentanilo a 15 niños de entre 4 y 12 años, los niveles plasmáticos medidos a los 30, 60, 120, y 240 min. de la inyección oscilaron entre  $0,08 \pm 0,01$  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 perfusión epidural continuada de 0,08 microgramos/kg/h de sufentanilo y 0,2 mg/kg/h de bupivacaína durante 48 h, las concentraciones máximas se alcanzaron aproximadamente 20 min. 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**

Ninguno.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Hidróxido de sodio "para ajustar el pH"

Ácido clorhídrico "para ajustar el pH"

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Periodo de validez antes de su apertura

30 meses.

#### Periodo de validez después de su apertura

Después de su apertura el medicamento se debe usar inmediatamente.

#### Periodo de validez después de la dilución

Se ha demostrado estabilidad química y física durante el uso durante 24 horas por debajo de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y a  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Desde un punto de vista microbiológico, las diluciones se deben usar inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a  $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Ampollas de vidrio transparente de 10 ml y 5 ml de capacidad, respectivamente, tipo I.

Las ampollas se presentan con una etiqueta adhesiva y en bandejas de PVC preformadas (cada bandeja contiene 5 ampollas) como envase secundario; las bandejas están selladas con lámina de PE.

La membrana desprendible de los blísteres de PVC solo se usa en el caso de las ampollas de 5 ml de capacidad.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Puede mezclarse con solución isotónica de cloruro de sodio para perfusión, solución de glucosa al 5 % para perfusión y solución de Ringer-lactato para perfusión.

Utilizar guantes al abrir el vial. La exposición accidental de la piel se debe tratar enjuagando la zona afectada con agua. Evitar usar jabón, alcohol y otros productos de limpieza que puedan provocar daños químicos o físicos a la piel.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medochemie Ltd,  
1-10 Constantinoupoleos Street  
3011, Limassol  
Chipre

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Abril 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2018