

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SUFENTA 5 mikrog/ml injektioneste, liuos
SUFENTA FORTE 50 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sufenta: Sufentaniilisitraatti vastaten sufentaniilia 5 mikrog/ml
Sufenta Forte: Sufentaniilisitraatti vastaten sufentaniilia 50 mikrog/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kuvaus.

Sterili, säilytysaineeton, kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sufentaa käytetään laskimoon annettuna joko yleisanestesian kipua lievittäväenä lisäaineena tai yksinään anestesia-aineena ventiloiduilla potilailla. Se on erityisen sopiva pitkän ja poikkeuksellisen kivuliaisiin toimenpiteisiin, joissa verenkierron säilyminen vakaana edellyttää tehokasta kivun lievitystä.

Anto laskimoon

Kipulääkkeenä balansoidun yleisanestesian induktiossa ja ylläpitovaiheessa.
Anestesia-aineena anestesian induktiossa ja ylläpidossa suurten leikkausten yhteydessä (esim. sydänkirurgia).

Käyttö lapsille

Laskimoon annettava Sufenta on tarkoitettu käytettäväksi kipulääkkeenä yli 1 kuukauden ikäisille lapsille balansoidun yleisanestesian induktiossa ja/tai ylläpitovaiheessa.

Epiduraalianto

Postoperatiivinen kivun hoito yleiskirurgiassa, rintakehän kirurgiassa tai tuki- ja liikuntaelinten toimenpiteissä ja keisarileikkauksessa.

Kipulääkkeenä epiduraalisen bupivakaiinin lisänä synnytyksen aikana.

Käyttö lapsille

Sufenta on tarkoitettu käytettäväksi epiduraalisesti 1 vuoden ikäisten ja vanhempien lasten postoperatiivisen kivun hoitoon yleiskirurgisten, rintakehän tai ortopedisten toimenpiteiden jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen ja riippuu potilaan iästä, painosta, yleisilasta, perussairauksista, muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä,

anestesiamenetelmästä ja leikkauksen luonteesta ja kestosta. Alkuannoksen teho on huomioitava lisäännoksia määrittäessä.

Annustus laskimoon

Sydämen harvalyöntisyyden välttämiseksi on suositeltavaa antaa potilaalle pieni määrä antikolinergii laskimoon ennen induktiota.

- Kipulääkkeenä:

Aluksi 0,5–5 mikrog/kg laskimoon. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta. 0,5 mikrog/kg vaikuttaa noin 50 minuuttia. Lisäännoksia (10–25 mikrog) annetaan yksilöllisesti tarpeen mukaan leikkauksen oletettu kesto huomioiden.

- Anestesia-aineena:

Annoksilla 8–10 mikrog/kg Sufenta aiheuttaa nukahtamisen ja ylläpitää annoksesta riippuvan syvän anestesian ilman muita anesteetteja. Lisäännokset 25–50 mikrogrammaa ovat yleensä riittäviä pitämään yllä sydän- ja verenkiertoelimistön tasapainoa anestesian aikana.

Epiduraaliannustus

Neulan tai katetrin oikea paikka on tarkistettava ennen annostelua.

- Toimenpiteen jälkeinen kipu:

Aloitussannos 30–50 mikrogrammaa riittää 4–6 tunniksi. Lisäännos (25 mikrog tai puolet alkuannoksesta) voidaan antaa kivun lievityksen heiketessä.

- Synnytys:

Sufentan (10 mikrog) lisääminen epiduraaliseen bupivakaaniin (0,125–0,25 %) saa aikaan pidemmän ja paremman kivun lievityksen. Tarvittaessa yhdistelmä voidaan antaa kahdesti uudestaan. Sufentaniilin kokonaisannoksen 30 mikrogrammaa ylittämistä ei suositella.

Vanhukset

Vanhuksilla tai hyvin huonokuntoisilla potilailla on käytettävä edellä mainittua pienempiä annoksia.

Pediatriset potilaat

Annustus laskimoon

≤ 1 kuukauden ikäiset lapset (vastasyntyneet):

Koska vastasyntyneiden farmakokineettisissä parametreissa esiintyy suurta vaihtelua, luotettavia annossuosituksia ei voida antaa. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2.

> 1 kuukauden ikäiset lapset:

Kaikkien annosten yhteydessä suositellaan antamaan esilääkityksenä antikolinergistä lääkevalmistetta, kuten atropiinia, ellei sen käyttö ole vasta-aiheista.

Anestesian induktio

Sufenta voidaan antaa hitaana, 30 sekuntia kestäväenä tai hitaampana bolusinjektiona 0,2–0,5 mikrog/kg yhdistelmänä muiden anestesian induktioon käytettävien lääkeaineiden kanssa. Suurten leikkausten (esim. sydänleikkauksen) yhteydessä voidaan antaa enintään annos 1 mikrog/kg.

Anestesian ylläpito ventiloituilla potilailla

Sufenta voidaan antaa osana balansoitua anestesiaa. Annustus riippuu muista samanaikaisesti käytettävistä anestesia-aineista sekä leikkauksen tyypistä ja kestosta. Aloitusannos 0,3–2 mikrog/kg annetaan hitaana, vähintään 30 sekuntia kestäväenä bolusinjektiona, jonka

jälkeen voidaan tarvittaessa antaa lisäbolusinjektioita 0,1–1 mikrog/kg enintään kokonaisannokseen 5 mikrog/kg saakka sydänleikkauksen yhteydessä.

Epiduraaliannostus

Sufentaa saa antaa lapsille epiduraalisesti vain lasten epiduraalianestesiaan ja opioidien hengitystä lamaavien vaikutusten hoitoon erityiskoulutuksen saanut anestesioologi. Tarkoituksenmukaisten elvytysvälineiden, hengitysteiden avoimina pitämiseen tarvittavat välineet mukaan lukien, ja opioidiantagonistin on oltava välittömästi saatavilla. Pediatria potilaita on seurattava vähintään 2 tunnin ajan Sufentan epiduraaliannon jälkeen hengityslaman oireiden havaitsemiseksi. Sufentan epiduraalinen käyttö pediatrialle potilaille on dokumentoitu vain pienellä potilasjoukolla.

> 1-vuotiaat lapset:

Leikkauksen aikana annettu yksi Sufenta-bolusannos 0,25–0,75 mikrog/kg lievittää kipua 1–12 tunnin ajan. Tehokkaan analgesian kestoon vaikuttavat leikkaustoimenpide sekä amidityyppisten puudutteen samanaikainen epiduraalikäyttö.

< 1-vuotiaat lapset:

Sufentan turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisille lapsille ei ole vielä varmistettu (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot yli 3 kuukauden ikäisistä lapsista kuvataan kohdassa 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Vastasyntyneistä ja alle 3 kuukauden ikäisistä vauvoista ei ole tietoja käytettävissä.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu sufentaniilin, valmisteiden muiden aineosien tai muiden opioidien huono siedettävyys.

Anto laskimoon synnytyksessä tai ennen napanuoran sulkemista keisarileikkauksessa on vasta-aiheista, koska sufentaniili voi aiheuttaa vastasyntyneen hengityslaman. Sitä vastoin epiduraalisesti synnytyksen aikana annettu Sufenta ei 30 mikrogramman sufentaniiliannokseen asti vaikuta äidin tai vastasyntyneen tilaan. Ks. kohta 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset) sekä kohta 4.6 (Raskaus ja imetys).

Muiden epiduraalisesti annettavien opioidien tavoin Sufenta on vasta-aiheinen seuraavissa tiloissa: vaikea verenvuoto tai shokki, verenmyrkytys, ruiskeen antokohdan tulehdus, hyytymistekijämuutokset kuten trombosytopenia ja hyytymishäiriö, hyytymisenestohoito tai muu samanaikainen lääkehoito, jonka seurauksena epiduraaliannostelu voi olla vasta-aiheinen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Sufenta on tarkoitettu anestesiologisen koulutuksen saaneen lääkärin käyttöön.

Kuten kaikilla opioideilla:

Hengityslama on annoksesta riippuvainen ja se on hoidettavissa opioidien vastalääkkeellä (naloksoni). Naloksonin toistuva annostelu saattaa olla tarpeen, koska hengityslama voi kestää pidempään kuin vastalääkkeen vaikutus. Syvää analgesiaa seuraa huomattava hengityslama. Se voi jatkua pitkään leikkauksen jälkeen, ja jos sufentaniili on annettu laskimoon, hengityslama voi jopa uusiutua. Tämän vuoksi potilaita tulee tarkkailla asianmukaisesti. Elvytysvälineet ja opioidi vastalääke on aina oltava saatavilla.

Hyperventilaatio anestesian aikana saattaa muuttaa potilaan hiilidioksidivastetta, mikä voi vaikuttaa hengitykseen toimenpiteen jälkeen.

Sedatiivisten lääkkeiden kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten sedatiivisten lääkkeiden samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:

Sufentan ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja sen kaltaisten lääkkeiden, samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi näitä sedatiivisia lääkkeitä voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, jolle muut hoitovaihtoehdot eivät sovi. Jos potilaalle päätetään määrätä Sufenta-valmistetta samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen.

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On myös tärkeää tiedottaa potilaita ja heidän läheisiään tunnistamaan tällaiset oireet (ks. kohta 4.5).

Sufenta voi aiheuttaa vartalolihashsten jäykkyyttä, jota voi ilmetä myös rintakehän lihaksissa. Tämä voidaan välttää noudattamalla seuraavia ohjeita: hidas anto laskimoon (tavallisesti riittävä toimenpide pienillä annoksilla), esilääkitys bentsodiatsepiinilla, lihasrelaksantin käyttö.

Ei-epileptiset pakkoliikkeet ovat mahdollisia.

Sydämen harvalyöntisyyttä ja mahdollinen sydämenpysähdys voi ilmetä, jos potilas ei ole saanut riittävästi antikolinergejä tai jos Sufentaa käytetään yhdessä pulssitiheyttä hidastavien lihasrelaksanttien kanssa. Sydämen harvalyöntisyyttä voidaan hoitaa atropiinilla.

Opioidit voivat aiheuttaa liiallista verenpaineen laskua etenkin hypovoleemisilla potilailla. Tasaisen valtimopaineen ylläpitämiseksi on tehtävä tarpeelliset toimenpiteet.

Nopean opioidiruiskeen antamista tulee välttää potilailla, joilla on heikentynyt kallonsisäinen myötäävyys. Näillä potilailla valtimopaineen ohimenevää laskua voi toisinaan seurata lyhytkestoinen aivojen perfuusiopaineen lasku.

Toistettujen opioidiannosten seurauksena saattaa kehittyä toleranssia sekä fyysisiä ja psyykkistä riippuvuutta. Potilaat, jotka käyttävät jatkuvaa opioidilääkitystä saattavat tarvita suurempia annoksia, samoin opioidien väärinkäyttäjät. Hoidon aiheuttama opioidiriippuvuus on kuitenkin harvinaista.

Vanhusten ja huonokuntoisten potilaiden annosta suositellaan alennettavaksi. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on jokin seuraavista sairauksista: epätasapainossa oleva kilpirauhasen vajaatoiminta, keuhkosairaus, alentunut hengitysreservi, alkoholismi, maksan tai munuaisen vajaatoiminta. Nämä potilaat vaativat myös pidennettyä toimenpiteen jälkeistä seurantaa.

Annettaessa Sufenta epiduraalisesti varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joiden hengitystoiminta on heikentynyt, sekä sikiön ahdinko- ja vaaratilanteissa. Potilasta tulee seurata 1 tunnin ajan jokaisen epiduraalisen ruiskeen antamisen jälkeen mahdollisen hengityslaman vuoksi.

Pediatriset potilaat

Koska vastasyntyneiden farmakokineettisissä parametreissa esiintyy suurta vaihtelua, sufentaniilin laskimonsisäiseen antoon vastasyntyneille liittyy yli- tai aliannostuksen riski. Ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2.

Epiduraalisesti annetun Sufentan turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisille lapsille ei ole vielä varmistettu (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Barbituraatit, bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset lääkkeet, neuroleptit, yleisanesteetit ja muut ei-selektiiviset keskushermostoa lamaavat aineet (esim. alkoholi) saattavat lisätä opioidien aiheuttamaa hengityslamaa. Sufenta-annoksen on oltava tavallista pienempi näitä keskushermostoa lamaavia lääkkeitä saaneille potilaille. Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi opioidien ja sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hengityslaman, voimakkaan sedaation, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 3A4 -entsyymin (CYP3A4:n) estäjät

Sufentaniili metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 3A4 (CYP 3A4) -entsyymin välityksellä. Erytromysiinin (tunnettu CYP 3A4 -entsyymin estäjä) aiheuttamaa *in vivo* -inhibitiota ei kuitenkaan ole todettu. Vaikka kliininen näyttö puuttuu, *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että muut voimakkaat CYP 3A4 -entsyymin estäjät (esim. ketokonatsoli, itakonatsoli, ritonaviiri) saattavat estää sufentaniilin metaboliaa. Tämä saattaa lisätä pidentyneen tai viivästyneen hengityslaman riskiä. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö edellyttää potilaan erityistä seurantaa. Sufenta-annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.

Monoamiinioksidaasin estäjät (MAO:n estäjät)

Monoamiinioksidaasin estäjiä ei saa ottaa kahden viikon aikana ennen tai samanaikaisesti Sufentan ja Sufenta Forten antamisen kanssa.

Serotonergiset lääkkeet

Sufentaniilin samanaikainen antaminen serotonergisen aineen, kuten selektiivisten serotoninin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) tai monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) kanssa, voi lisätä serotoniinireyhtymän riskiä, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila.

Sufentan vaikutus muihin lääkkeisiin

Sufentan antamisen jälkeen muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden annosta tulee pienentää. Tämä on erityisen tärkeää leikkauksen jälkeen, koska voimakkaaseen analgesiaan liittyy merkittävää hengityslamaa, joka voi pitkittyä tai uusiutua leikkauksen jälkeen. Keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden, käyttö tänä ajanjaksona saattaa suhteettomastisuurentaa hengityslaman riskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Laskimoon annetun Sufentan käytön turvallisuudesta raskauden aikana ei ole toistaiseksi riittävästi tietoa. Eläinkokeissa ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia. Ks. kohta 5.3 (Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollisia riskejä tulee verrata saavutettavaan hyötyyn.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa Sufenta lisättynä epiduraaliseen bupivakaiiniin ei ole aiheuttanut synnytyksen aikana haittavaikutuksia äidille tai vastasyntyneelle, kun Sufentan kokonaisannos on ollut ≤ 30 mikrogrammaa. Anto laskimoon on vasta-aiheista synnytyksen yhteydessä. Sufenta läpäisee istukan. Kun epiduraalisesti annetun sufentaniilin kokonaisannos oli korkeintaan 30 mikrogrammaa, keskimääräinen plasmapitoisuus napalaskimossa oli 0,016 ng/ml.

Lasta varten on aina oltava saatavilla vastalääke (naloksoni).

Sufentan käytöstä toksemiapotilailla ei ole kokemusta.

Sufenta erittyy äidinmaitoon. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Sufentaa imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autolla ajo ja tarkkuutta vaativien koneiden käyttö on kielletty, kunnes on kulu­nut riittävä aika Sufentan annosta.

4.8 Haittavaikutukset

Sufentan ja Sufenta Forten turvallisuutta arvioitiin kuudessa kliinisessä tutkimuksessa, joi­hin osallistui 650 sufentaniilia saanutta potilasta. Potilaista 78 osallistui kahteen tutkimukseen, joissa sufentaniilia annettiin laskimoon nukutusaineena anestesian aiheuttamiseksi ja ylläpitoon potilaille, joille tehtiin suuri kirurginen toimenpide (sepelvaltimo-ohitus tai avosydänleikkaus). Loput 572 potilasta osallistui neljään tutkimukseen, joissa sufentaniilia annettiin epiduraalisesti leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon, tai synnytyskipujen hoitoon alatiesynnytyksen aikana yhdessä epiduraalisesti annostellun bupivakaiinin kanssa. Nämä potilaat saivat vähintään yhden sufentaniiliannoksen ja heistä kerättiin turvallisuustiedot. Näiden tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (esiintyvyys $\geq 5\%$) olivat (esiintyvyys merkitty sulkuihin) sedaatio (19,5%), kutina (15,2%), pahoinvointi (9,8%) ja oksentelu (5,7%).

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintymistiheyden, luonteen ja vaikeusasteen odotetaan olevan lapsilla samat kuin aikuisilla.

Seuraavaan taulukkoon on sisällytetty Sufentan ja Sufenta Forten käytön yhteydessä edellä mainituissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja myyntiluvan saamisen jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset. Esiintymistiheys ilmoitetaan seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset				
	Esiintymistiheys				
	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon
Infektiot			Nuha		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys		Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, anafylaktoidi reaktio
Psyykkiset häiriöt			Apatia, hermostuneisuus		

Hermosto	Sedaatio	Vastasyntyneen vapina, heitehuimaus, päänsärky	Ataksia, vastasyntyneen dyskinesia, poikkeava lihasjänteys (dystonia), heijasteiden kiihtyneisyys (hyperrefleksia), lisääntynyt lihasjänteys, vastasyntyneen epänormaalin hitaat tai heikot lihasliikkeet (hypokinesia), uneliaisuus		Kooma, kouristukset, tahattomat lihaskouristukset
Silmät			Näköhäiriö		Mioosi
Sydän		Takykardia	Eteis-kammiokatkos, syanoosi, bradykardia, rytmihäiriö, poikkeava EKG		Sydämenpysähdys
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine, matala verenpaine, kalpeus			Sokki
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Vastasyntyneen syanoosi	Bronkospasmi, vähentynyt keuhkotuuletus, käheys, yskä, hikka, hengityselinsairaus		Hengityspysähdys, hengityskatkos, hengityslama, keuhkopöhö, kurkunpään kouristus
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi			

Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina	Ihon värjäytyminen	Allerginen ihottuma, liukahikoilu, ihottuma, vastasyntyneen ihottuma, kuiva iho		Punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lihasnäykäykset	Selkäkipu, vastasyntyneen vähentynyt lihasjänteys, lihasjäykkyys		Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaumpi, virtsan pidätyskyvyttömyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume	Hypotermia, alentunut ruumiinlämpö, kohonnut ruumiinlämpö, vilunväristykset, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan kipu, kipu		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Oireet ilmenevät Sufentan farmakologisten vaikutusten ylikorostumisena.

Hengityslamaa, jonka vaikeusaste voi vaihdella hengityksen hidastumisesta hengityspysähdykseen, saattaa esiintyä.

Hoito

Vähentyneen keuhkotuuletuksen tai hengityspysähdyksen kyseessä ollessa riittävästä hapen saannista ja hengityksen avustamisesta tai kontrolloimisesta on huolehdittava. Hengityslamaa voidaan hoitaa opioidien vastalääkkeellä (naloksonilla) yhdessä muiden tukitoimenpiteiden kanssa. Naloksonin toistuva anto saattaa olla tarpeen, koska hengityslama voi kestää pidempään kuin naloksonin vaikutus. Mikäli hengityslamaan liittyy luurankolihasjen jäykkyyttä, lihasrelaksanteja saatetaan tarvita helpottamaan hengityksen avustamista tai

riittävän hengityksen varmistamista.

Potilaan ruumiinlämpöä ja nestetasapainoa seurataan huolellisesti. Vaikean tai pysyvän hypotension kyseessä ollessa mahdollinen veren epänormaalin pieni tilavuus huomioidaan ja hoidetaan sopivalla laskimonsisäisellä nestehoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: opioidianesteetit, ATC-koodi: N01AH03

Sufentaniili on hyvin voimakas opioidianalgeetti (ihmisellä 7–10 kertaa niin voimakas kuin fentanylillä). Laskimoon annettuna sufentaniilin vaikutus alkaa nopeasti. Vaikutus lakkaa ennustettavasti, koska kumuloituminen on vähäistä ja eliminoituminen on nopeaa. Kivun lievityksen syvyys on annoksesta riippuva ja sitä voidaan säädellä leikkauksen aiheuttaman kiputason mukaan.

Muiden opioidien tavoin sufentaniili saattaa annoksesta ja antonopeudesta riippuen aiheuttaa lihasjäykkyyttä, euforiaa, mioosia ja bradykardiaa.

Potilailla tehdyissä tutkimuksissa sufentaniili ei ole aiheuttanut histamiinin vapautumista.

Kaikki sufentaniilin vaikutukset ovat välittömästi ja täydellisesti kumottavissa spesifisen opioidivaikutuksen vastalääkkeen (naloksonin) välityksellä.

Epiduraalikäytössä sufentaniililla saadaan spinaalipuudutus 5–10 minuutissa yleensä 4–6 tunnin ajaksi.

Pediatriset potilaat:

Epiduraaliannostus:

Kun viidelletoista iältään 4–12-vuotiaalle lapselle annettiin epiduraalisesti 0,75 mikrog/kg sufentaniilia, keskimääräinen aika analgesian alkamiseen oli $3,0 \pm 0,3$ minuuttia ja analgesian keskimääräinen kesto oli 198 ± 19 minuuttia.

Sufentaniilia on annettu epiduraalisesti vain pienelle joukolla 3 kuukauden – 1 vuoden ikäisiä lapsia, jolloin he saivat yhden bolusannoksen 0,25–0,75 mikrog/kg leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon.

Yli 3 kuukauden ikäisille lapsille annettiin sufentaniilin epiduraalisen bolusannoksen 0,1 mikrog/kg jälkeen epiduraali-infusiona 0,03–0,3 mikrog/kg/h yhdistelmänä amidityyppisen puudutteen kanssa, millä saavutettiin tehokas leikkauksen jälkeinen kivunlievitys enintään 72 tunnin ajaksi, kun potilaalle oli tehty subumbilikaalinen leikkaus.

5.2 Farmakokinetiikka

Sufentaniili on synteettinen opioidi, jolla on μ -agonistisia farmakologisia vaikutuksia.

Jakautuminen

Sufentaniilia on tutkittu laskimoon annetuilla 250–1500 μ g:n annoksilla. Näitä annoksia käytettäessä on ollut mahdollista mitata lääkeainepitoisuuksia pidempään.

Tutkimuksissa jakautumisvaiheen puoliintumisaajat olivat 2,3–4,5 min ja 37–73 min. V_c (jakautumistilavuus sentraalisessa tilassa) on 14,2 l, V_{dss} (jakautumistilavuus vakaassa tilassa) 344 l. Jakautumisen puoliintumisaajat (ei terminaalinen puoliintumisaika) määräävät sufentaniilipitoisuuden vähenemisen plasmassa. Sufentaniilin farmakokinetiikka on lineaarinen tutkitulla annosvälillä.

Epiduraalisesti annettuna plasman huippupitoisuus saavutetaan 10 minuutissa. Pitoisuus on

4–6 kertaa pienempi kuin laskimoon annettuna. Adrenaliini (50–75 µg) vähentää imeytymistä isoon verenkiertoon 25–50 %.

Plasmassa sufentaniili on noin 92,5-prosenttisesti proteiineihin sitoutuneena.

Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu pääasiassa maksassa ja ohutsuolessa. Sufentaniili metaboloituu pääasiassa sytokromi P450-3A4 entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Sufentaniilin keskimääräinen (vaihteluväli ilmoitettu suluisa) terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 784 (656–938) minuuttia. Mittausmenetelmien herkkyyden rajoituksista johtuen sufentaniilin eliminaation puoliintumisaika annoksella 250 mikrog oli merkittävästi lyhyempi (240 min) kuin annoksella 1 500 mikrog. Plasmapuhdistuma oli 917 ml/min. Noin 80 % annetusta annoksesta erittyi 24 tunnin kuluessa ja vain 2 % annoksesta poistuu muuttumattomassa muodossa.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Kirroosipotilailla jakaantumistilavuus jonkin verran kasvaa ja kokonaispuhdistuma jonkin verran pienenee verrokkiryhmään verrattuna. Tästä johtuen puoliintumisaika kasvaa merkittävästi (noin 30 prosentilla) ja potilaita tulee seurata leikkauksen jälkeen pidempään (ks. kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Munuaisten vajaatoiminta

Dialyysi- ja munuaisensiirtopotilaiden vakaan tilan jakaantumistilavuus, kokonaispuhdistuma ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika eivät eroa terveiden verrokkien vastaavista arvoista. Tässä potilasryhmässä sufentaniilin vapaassa fraktiossa ei todettu eroja terveisiin potilaisiin verrattuna.

Pediatriset potilaat:

Lapsista on vähän farmakokineettistä tietoa.

Anto laskimoon

Sitoutuminen plasman proteiineihin on lapsilla vähäisempää verrattuna aikuisiin ja lisääntyy iän myötä. Vastasyntyneillä sufentaniilista sitoutuu proteiineihin noin 80,5 % verrattuna 88,5 %:iin pikkulapsilla, 91,9 %:iin lapsilla ja 92,5 %:iin aikuisilla.

Pediatrisille sydänleikkauspotilaille laskimoon annetun sufentaniilin bolusannoksen 10–15 mikrog/kg jälkeen sufentaniilin farmakokineetiikkaa voidaan kuvata aikuisiin verrattuna vastaavanlaisella triekspontiaalisella käyrällä (taulukko 2). Painon mukaan normalisoidun puhdistuman osoitettiin olevan pikkulapsilla ja lapsilla suurempi verrattuna nuoriin, joiden puhdistumanopeus oli verrattavissa aikuisten puhdistumanopeuteen. Vastasyntyneiden puhdistuma oli huomattavasti hitaampi ja siinä esiintyi suurta vaihtelua (vaihteluväli 1,2–8,8 ml/min/kg ja yksi vaihteluvälin ulkopuolinen arvo 21,4 ml/min/kg). Vastasyntyneiden vakaan tilan jakautumistilavuuden osoitettiin olevan suurempi ja eliminaation puoliintumisaajan pidentynyt. Farmakodynaamiset erot saattavat olla farmakokineettisten parametrien erojen vuoksi suuremmat, jos sitoutumaton fraktio otetaan huomioon.

Taulukko 2: Sufentaniilin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit lapsille boluksena laskimoon annetun yksittäisen sufentaniilannoksen 10–15 mikrog/kg jälkeen (N = 28).

	V_{dss} (l/kg)	$T_{1/2\beta}$ (min)	Puhdistuma (ml/kg/min)
--	---------------------	-------------------------	---------------------------

Ikäryhmä	N	Keskiarvo (± keskihajonta)	Keskiarvo (± keskihajonta)	Keskiarvo (± keskihajonta)
Vastasyntyneet (0–30 päivää)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Pikkulapset (2–23 kk)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Lapset (3–11-vuotiaat)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Nuoret (13–18-vuotiaat)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

Cl = puhdistuma, normalisoitu painon mukaan, N = analyysiin mukaan otettujen potilaiden lukumäärä; $T_{1/2\beta}$ = eliminaation puolintumisaika; V_{dss} = vakaan tilan jakautumistilavuus. Mainitut ikärajat ovat tutkimuksessa mukana olleiden lasten mukaiset.

Anto epiduraalisesti

Viidelletoista iältään 4–12-vuotiaalle lapselle epiduraalisesti injektiona annetun sufentaniiliannoksen 0,75 mikrog/kg jälkeen mitattu pitoisuus plasmassa oli 30, 60, 120 ja 240 minuuttia annon jälkeen $0,08 \pm 0,01 - 0,10 \pm 0,01$ ng/ml.

Kuudella iältään 5- ja 12-vuotiaalla lapsella, jotka saivat sufentaniilia bolusannoksina 0,6 mikrog/kg ja sen jälkeen 0,08 mikrog/kg/h sufentaniilia ja 0,2 mg/kg/h bupivakaiinia jatkuvana epiduraali-infuusiona 48 tunnin ajan, huippupitoisuudet saavutettiin noin 20 minuuttia bolusinjektion jälkeen ja ne vaihtelivat havaitsemisrajan alapuolelta ($< 0,02$ ng/ml) pitoisuuteen 0,074 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Havaitut prekliiniset vaikutukset saatiin riittävän paljon suuremmilla annoksilla kuin ihmiselle annettu maksimiannos, joten niiden kliininen merkitys on vähäinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia

6.3 Kesto aika

3 vuotta. Laimennettu liuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa, kun valmiste säilytetään $+2$ – $+8$ °C:ssa tai 12 tunnin kuluessa, kun valmiste säilytetään $+15$ – $+25$ °C:ssa.

6.4 Säilytys

Pidä ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

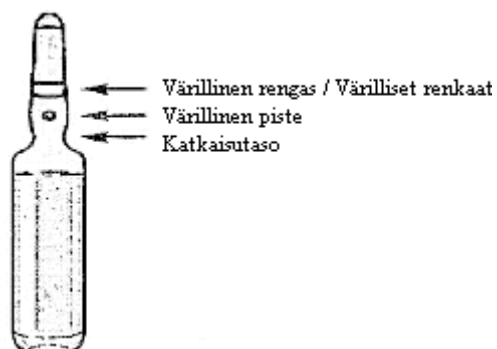
Sufenta 5 mikrog/ml injektioneste: 5 x 2 ml, 5 x 10 ml, lasiampulli.

Sufenta Forte 50 mikrog/ml injektioneste: 5 x 1 ml, 5 x 5 ml, lasiampulli.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sufenta voidaan laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteellä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteellä. Muovisia infuusiövälineitä voidaan käyttää ja laimennettu liuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa, kun valmiste säilytetään +2–+8 °C:ssa tai 12 tunnin kuluessa, kun valmiste säilytetään +15–+25 °C:ssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Käytä suojäkäsineitä ampullia avatessasi.



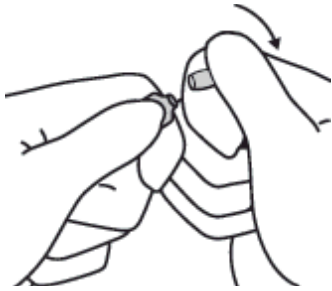
Pidä ampullia peukalon ja etusormen välissä niin, että ampullin kärki jää vapaaksi.



Tartu toisella kädellä kiinni ampullin kärjestä niin, että ampullin kaula on etusormeaa vasten ja peukalo värillisessä pisteessä ja värillisten renkaiden/värillisen renkaan päällä.



Pidä peukalo pisteen päällä ja katkaise ampullin kaula terävällä liikkeellä. Pidä samalla toisella kädellä tiukasti kiinni ampullin alaosasta.



Jos valmistetta pääsee vahingossa iholle, alue on huuhdeltava vedellä. Vältä saippuan, alkoholin tai muiden ihoa kemiallisesti tai fysikaalisesti mahdollisesti vaurioittavien puhdistusaineiden käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32, 2252 TR
Voorschoten
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Sufenta 5 mikrog/ml injektioneste: 11174
Sufenta Forte 50 mikrog/ml injektioneste: 11175

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.1993/30.5.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.02.2020