

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUFENTA 0,005 mg/ml

2 ml Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir ml, 0.005 mg sufentanile eşdeğer 0.0075 mg sufentanil sitrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 9.0 mg/ml

Enjeksiyonluk su y.m.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

SUFENTA, intravenöz veya epidural kullanım için steril, koruyucu içermeyen, izotonik sulu enjeksiyonluk solüsyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İntravenöz SUFENTA, nitroz oksit/oksijene ek olarak analjezik amaçla ve ventile edilen hastalarda tek başına anestezi olarak kullanılmaktadır. Kardiovasküler stabilitenin sürdürülebilmesine yardımcı olarak güçlü bir analjeziğe gerek duyulan uzun süreli ve ağrılı girişimler için özellikle uygundur. SUFENTA ayrıca, spinal anestezi sırasında epidural uygulama için de uygundur.

İntravenöz SUFENTA endikasyonları:

- Dengeli bir genel anestezinin başlatılması ve sürdürülmesi sırasında ek bir analjezik olarak
- Büyük cerrahi girişimler geçiren hastalarda anestezinin başlatılması ve sürdürülmesine yönelik bir anestezi ajanı olarak

Epidural SUFENTA endikasyonları:

- Genel cerrahi, torasik veya ortopedik girişimler ve sezaryen ameliyatı sonrasında post-operatif ağrının tedavisi amacıyla
- Travay ve vajinal doğum sırasında analjezik amaçla epidural bupivakaine ek olarak

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

SUFENTA'nın dozajı yaş, vücut ağırlığı, fiziksel durum, altta yatan patoloji, diğer ilaçların kullanımı, cerrahi girişimin türü ve anestezije göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Daha sonraki dozların hesaplanması sırasında ilk doz sonrasındaki etki göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama sıklığı, süresi ve uygulama şekli:

İNTRAVENÖZ UYGULAMA

Bradikardiden kaçınmak için uygulama öncesinde intravenöz olarak küçük doz antikolinergik yapılması önerilmektedir. Bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla droperidol verilebilir.

Yardımcı analjezik olarak kullanım:

Genel cerrahi girişim geçiren hastalarda 0.5-5 µg/kg dozlarındaki SUFENTA, cerrahi stimülasyona sempatik yanıtı azaltıp, kardiyovasküler stabiliteyi koruyarak yoğun analjezi sağlar. Bu etkinliğin süresi dozla ilişkilidir. 0.5 µg/kg dozunun 50 dakika süreyle etki etmesi beklenebilir. Her hastanın gereksinimine ve kalan tahmini ameliyat süresine göre 10-25 µg kadar ek doz uygulanabilir.

Anestezik ajan olarak kullanım

SUFENTA, ≥ 8 µg/kg dozunda kullanıldığında uyku oluşturarak başka bir anestezik ajan kullanımını gerektirmeksizin doza-bağlı yoğun bir anestezi sağlar. Buna ek olarak, cerrahi stimullara karşı sempatik ve hormonal yanıtlar da azalmaktadır.

25-50 µg'lık ek dozlar genellikle anestezi sırasında kardiyovasküler stabilitenin sağlanması için yeterlidir.

EPİDURAL UYGULAMA

SUFENTA enjeksiyonu öncesinde uygun bir iğne veya kateterin epidural aralığa yerleştirilmesi gerekir.

Post-operatif ağrı tedavisinde kullanım

Başlangıçta 30-50 µg verildiğinde 4-6 saat süreyle yeterli bir ağrı kontrolü sağlanır. Analjezik etkinin azaldığına dair bulgular varsa 25 µg'lık ek boluslar yapılabilir.

Travay ve vajinal doğum sırasında analjezik tedaviye yardımcı olarak kullanım

Epidural bupivakain'e (% 0.125 - 0.25) 10 µg SUFENTA eklenmesi, daha iyi ve daha uzun süreli bir analjezi sağlar. Gereğinde bu ilaç kombinasyonundan iki kez daha uygulama yapılabilir. Toplam olarak 30 µg sufentanilin aşılması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Dozaj bireysel hasta yanıtı ve klinik etkilere göre ayarlanmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon

2 yaşından küçük çocuklarda intravenöz SUFENTA kullanımının etkinlik ve güvenilirliği yalnızca az sayıda olguda bildirilmiştir.

Major cerrahi girişim öncesinde 2-12 yaşları arasındaki çocuklarda anestezinin başlatılması ve sürdürülmesi için %100 oksijen ile birlikte 10-20 µg/kg anestezik doz uygulanmaktadır.

Pediyatrik hastalarda epidural SUFENTA'nın etkinlik ve güvenilirliği yalnızca az sayıda olguda bildirilmiştir.

Geriatrik popülasyon

Diğer opioidlerde de olduğu gibi yaşlılarda ve düşükün hastalarda doz azaltılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

SUFENTA, bileşenlerinden birine veya diğer morfinomimetiklere intoleransı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Yenidoğanda solunum depresyonuna neden olma olasılığına karşı, doğumda veya sezeryan sırasında göbek kordonunun klampe edilmesinden önce intravenöz kullanım önerilmemektedir. Bunun aksine, doğum sırasında 30 µg'a kadar varan dozlarda epidural kullanım, annenin veya bebeğin durumunu etkilememektedir. (Bkz Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6)

Epidural olarak uygulanan diğer opioidlerde olduğu gibi SUFENTA, şu durumlarda kullanılmamalıdır: Aşırı kanama veya şok; septisemi; enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon; trombositopeni ve koagülopati gibi hemostaz bozuklukları; veya antikoagülan tedavi veya bir başka ilaçla birlikte tedavi ya da epidural uygulama tekniği için kontrendike olabilecek bir tıbbi durumun varlığı.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer potent opioidlerde olduğu gibi:

Solunum depresyonu dozla ilişkilidir ve spesifik narkotik antagonistleri (nalokson) ile geri döndürülebilir. Ancak dozu tekrarlamak gerekebilir, çünkü solunum depresyonu opioid antagonistinin etki süresinden daha uzun sürebilir. Belirgin solunum depresyonu derin analjezi ile birliktedir. Post-operatif dönemde varlığını sürdürebilir ve eğer SUFENTA intravenöz uygulandıysa tekrarlayabilir. Bu nedenle hastalar uygun gözetim altında kalmalıdır. Resusitasyon araçları ve narkotik antagonistleri ulaşılabilir durumda hazır olmalıdır. Anestezi sırasında hiperventilasyon hastanın CO₂'ye yanıtını değiştirebilir ve postoperatif solunumu etkileyebilir.

Torasik solunum kaslarının da dahil olabileceği kas katılığının indüksiyonu meydana gelebilir, ancak bu durum yavaş IV enjeksiyon (daha düşük dozlar için genelde yeterli), benzodiyazepinlerle premedikasyon ve kas gevşeticilerin uygulanması ile önlenebilir.

Non-epileptik (myo)klonik kasılmalar meydana gelebilir.

SUFENTA, non-vagolitik bir kas gevşetici ile birlikte verildiğinde veya hasta yeterli miktarda antikolinergik almadığında bradikardi ve olası bir kardiyak arrest meydana gelebilir. Bradikardi atropinle tedavi edilebilir.

Opioidler özellikle hipovolemik hastalarda hipotansiyonu indükleyebilir. Stabil bir arteriyel basıncı sürdürmek için uygun önlemler alınmalıdır.

Opioidlerin hızlı bolus enjeksiyonları, intraserebral uyumları bozulmuş olan hastalara verilmemelidir. Bu hastalarda ortalama arteriyel basınçtaki geçici azalmalar serebral perfüzyon basıncında kısa süren azalmalarla eşlik edebilir.

Kronik opioid tedavisi altında olanlar veya opioid kötüye kullanım öyküsü olan hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir.

Yaşlı ve düşkün hastalarda dozun azaltılması önerilir. Aşağıdaki durumlarda olan hastalarda opioidler dikkatle titre edilmelidir: kontrol edilemeyen hipotiroidizm; akciğer hastalığı; solunum rezervi azalmış olanlar; alkolikler; bozulmuş böbrek veya karaciğer fonksiyonu olanlar. Bu hastalar ayrıca daha uzun postoperatif takip gerektirir.

Yenidoğanda solunum depresyonuna neden olma olasılığına karşı, doğumda veya sezeryan sırasında göbek kordonunun klampe edilmesinden önce intravenöz kullanım önerilmemektedir. Buna karşılık, doğum sırasında 30 µg'a kadar varan dozlarda epidural kullanım annenin veya bebeğin durumunu etkilememektedir.

Epidural uygulamada, solunum depresyonu veya solunum fonksiyonunun bozulduğu durumlarda ve fetal distressin bulunduğu durumlarda dikkat edilmelidir. Erken solunum depresyonu gelişebileceğinden her dozdan sonra en az 1 saat hasta yakından takip edilmelidir.

Her bir SUFENTA ampul 18 mg sodyum içerir. Her bir ampul 23 mg' dan daha az sodyum içerdiğinden, sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Barbitüratlar, benzodiazepinler, nöroleptikler, halojenik gazlar ve diğerleri, non selektif MSS depresanları (ör. alkol) narkotiklerin solunumu deprese eden etkilerini güçlendirebilir.

Hastalar bu gibi ilaçları aldıklarında gereken SUFENTA dozu daha az olacaktır. Yine aynı şekilde SUFENTA uygulamasından sonra diğer MSS depresanlarının dozları azaltılmalıdır.

Sufentanil başlıca sitokrom P450 3A4 enzimi yoluyla metabolize edilir. Ancak eritromisin ile (bilinen bir sitokrom P450 3A4 enzimi inhibitörü) *in vivo* inhibisyonu gözlenmemiştir. Klinik veri olmasa da *in vitro* veriler, güçlü sitokrom P450 3A4 enzimi inhibitörlerinin (ör: ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) sufentanil metabolizmasını inhibe edebileceğini ileri sürmektedir. Bu durum, uzamış ya da gecikmiş solunum depresyonu riskini arttırabilir. Yukarıdaki ilaçların birlikte kullanımı hastaya özel dikkat gösterilmesini ve hastanın gözlenmesini gerektirir; özellikle, SUFENTA dozunun azaltılması gerekebilir.

Genellikle MAO inhibitörlerinin herhangi bir cerrahi veya anestezi işleminden 2 hafta önce kesilmesi tavsiye edilir. Ancak çeşitli raporlar, MAO inhibitörü almakta olan hastalarda cerrahi veya anestezi işlem sırasında ilintili bir opioid olan fentanilin sorunsuz kullanımını tanımlamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi

SUFENTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Kontrollü klinik çalışmalar travay sırasında epidural bupivakaine eklenen, toplam 30 µg'a kadar SUFENTA'nın anne veya yeni-doğan üzerine zararlı etkileri olmadığını göstermiştir, ancak travay sırasında intravenöz uygulama önerilmez. SUFENTA plasentayı geçer. SUFENTA'nın 30 µg'a kadar dozlarda epidural yoldan uygulanmasından sonra umbilikal vendeki plazma konsantrasyonları ortalama 0.016 ng/ml olarak bulunmuştur.

Çocuk için her zaman el altında bir antidot bulundurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

SUFENTA anne sütüne geçer.

SUFENTA emziren kadınlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçan ve tavşanlarda 80-100 µg/kg/gün'e kadar olan dozlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarının işaret ettiği üzere, sufentanil teratojen ya da primer antifertil veya embriyotoksik veya fetotoksik değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SUFENTA dikkat durumu ve araba kullanma yeteneği üzerine olumsuz bir etkiye sahiptir. Hastalar sadece SUFENTA uygulamasının ardından yeterli süre geçiyse araç ve makine kullanmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik Çalışma Verileri

SUFENTA'nın güvenliliği 6 klinik çalışmaya katılarak sufentanil uygulanmış 650 denekte değerlendirilmiştir. Bu deneklerden 78'i, majör cerrahi girişimlerde (koroner arter bypas cerrahisi ya da açık kalp ameliyatı) anestezinin indüksiyonu ve idamesinde anestezik olarak intravenöz sufentanilin kullanıldığı 2 klinik çalışmada yer almıştır. Geri kalan 572 denek ise postoperatif analjezik olarak ya da epidural bupivakainle gerçekleştirilen travay ve vajinal doğumda analjeziye yardımcı olmak amacıyla sufentanilin kullanıldığı 4 klinik çalışmada yer almıştır. Bu denekler en az bir doz sufentanil almış ve güvenlilikle ilgili veri sağlamışlardır. Bu klinik çalışmalardan elde edilen güvenlilik verilerine dayanarak, en yaygın (\geq %5 sıklık) advers ilaç reaksiyonları (% sıklıklarına göre) şu şekildedir: sedasyon (19.5); kaşıntı (15.2); bulantı (9.8) ve kusma (5.7).

Tablo 1, yukarıda belirtilen advers ilaç reaksiyonlarını (ADR) içerecek şekilde hem klinik hem de pazarlama sonrası deneyim sırasında SUFENTA kullanımından elde edilen ADR'leri yansıtmaktadır. Tabloda aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila \leq 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila \leq 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila \leq 1/1.000); çok seyrek (\leq 1/10.000), izole raporlar dahil.

Tablo 1: SUFENTA' nın 6 Klinik Çalışma ve Pazarlama Sonrası Deneyimi Sırasında Tanımlanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Sıklık Derecesi

Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları				
	Sıklık Kategorisi				
	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila ≤1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila ≤1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila ≤1/1.000)	Bilinmiyor
Enfeksiyon ve Enfestasyonlar			Rinit		
İmmün Sistem Bozuklukları			Hipersensitivite		Anafilaktik şok, Anafilaktik reaksiyon, Anafloktoid reaksiyon
Psikiyatrik Bozukluklar			Apati, Sinirlilik		
Sinir Sistemi Bozuklukları	Sedasyon	Yenidoğan tremoru, Sersemlik hali, Baş ağrısı	Ataksi, Yenidoğanda diskinezi, Distoni, Hiperrefleksi, Hipertoni, Yenidoğanda hipokinezi, Somnolans		Koma, Konvülsiyon, İstemsiz kas hareketleri
Göz Bozuklukları			Görsel Bozukluklar		Miyozis
Kalp Hastalıkları		Taşikardi	Aritmi, Elektrokardiyografide anormallikler, Atriyoventriküler blok, Bradikardi, Siyanoz		Kardiyak arrest
Damar Hastalıkları		Hipertansiyon, Hipotansiyon, Solgunluk			Şok
Solumun, Toraks ve Mediasten Hastalıkları		Yenidoğan siyanozu	Bronkospazm, Hipoventilasyon, Öksürük, Disfoni, Hıçkırık, Solunum bozukluğu		Solunum aresti, Apne, Solunum depresyonu, Pulmoner ödem, Laringospazm

Tablo 1: SUFENTA' nın 6 Klinik Çalışma ve Pazarlama Sonrası Deneyimi Sırasında Tanımlanan Advers İlaç Reaksiyonlarının Sıklık Derecesi (Devamı)

Sistem Organ Sınıfı	Advers İlaç Reaksiyonları				
	Sıklık Kategorisi				
	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila ≤1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila ≤1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila ≤1/1.000)	Bilinmiyor
Gastrointestinal Bozukluklar		Kusma, Bulantı			
Deri ve Derialtı Dokunun Hastalıkları	Kaşıntı	Deride renk değişikliği	Alerjik dermatit, Deride kuruma, Hiperhidrozis, Döküntü, Yenidoğanda döküntü		Eritem
Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Dokusu Hastalıkları		Kas seyirmesi	Sırt ağrısı, Yenidoğanda hipotoni, Kas rijiditesi		Kas spazmları
Böbrekler ve Üriner Sistem Hastalıkları		İdrar yapamama, Üriner inkontinans			
Genel Bozukluklar ve Uygulama Yeriyle İlişkili Durumlar		Yüksek ateş	Titreme, Hipotermi, Vücut sıcaklığında artma ve azalma, Enjeksiyon yerinde ağrı, Enjeksiyon yerinde reaksiyon, Ağrı		

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler ve Semptomlar

SUFENTA'nın doz aşımı farmakolojik etkilerinin uzantıları şeklinde görülür. Bireysel duyarlılığa bağlı olarak, klinik tablo öncelikle bradipneden apneye kadar değişen solunum depresyonunun düzeyine göre değerlendirilmelidir.

Önerilen tedavi

Hipoventilasyon ve apne varlığında oksijen verilmeli ve endike olan solunum yardımı ve kontrolü sağlanmalıdır. Nalokson gibi bir spesifik narkotik antagonisti solunum depresyonunu kontrol için kullanılmalıdır. Bu daha hızlı olabilecek önlemlerin önüne geçmez. Solunum depresyonu antagonistin etkisinden daha uzun sürebilir, bu nedenle ilave dozlar gerekebilir.

Solunum depresyonu kas rijiditesi ile ilişkili ise yardımcı veya kontrollü solunum sağlanması için intravenöz nöromusküler blokerler gerekebilir.

Hasta dikkatlice gözlenmeli, vücut sıcaklığı ve yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır. Hipotansiyon ciddi veya ısrarcı ise hipovolemi olasılığı akla getirilmeli ve eğer mevcut ise uygun parenteral sıvı uygulaması ile kontrol edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Opioid anestezipler

ATC Kodu: N01AH02

Sufentanil oldukça güçlü bir opioid analjeziktir. (insanda fentanilden 7-10 kat daha güçlü) Sıçanlarda yüksek bir güvenilirlik (en düşük düzey analjezi için LD₅₀/ED₅₀) oranına sahiptir; 25,211 olan bu oran, fentanilde 277 ve morfinde 69.5'tir.

İntravenöz sufentanilin hızlı bir etki başlangıcı vardır. Doku depo bölgelerinde sınırlı bir birikim ve buradan hızlı eliminasyonu, hızlı bir düzelmeye sağlar. Analjezinin derinliği dozla ilişkilidir ve cerrahi işlemin ağrı düzeyine göre ayarlanabilir.

Diğer narkotik analjeziklerde olduğu gibi sufentanil, doza ve uygulama hızına bağlı olmak üzere kas rijiditesi, öfori, miyozis ve bradikardi oluşturabilir.

Histamin ölçümleri, SUFENTA'nın uygulandığı hastalarda histamin salgılatıcı potansiyeli olmadığını ortaya koymuştur.

Sufentanilin tüm etkileri nalokson gibi bir spesifik narkotik antagonisti ile hızla ve tamamen geri döndürülebilir.

Epidural kullanımda SUFENTA, hızla başlayan (5-10 dakika) ve orta süreli (genellikle 4-6 saat) bir spinal analjezi sağlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sufentanil μ -agonist farmakolojik etkileri olan sentetik bir opioid ajandır.

Dağılım:

İntravenöz sufentanilin 250-1500 μg doz aralığında uygulandığı, uzatılmış kan örnekleme ve ilaç ölçümü içeren çalışmalarda aşağıdakiler bulunmuştur: ardışık dağılım yarılanma ömürleri 2.3-4.5 dakika ve 35-73 dakika, V_c (merkezi kompartman dağılım hacmi) 14.2 L, V_{dss} (kararlı durum dağılım hacmi) 344 L' dir. Terminal yarılanma ömrü (250 μg 'dan sonra 4.1 saat ile 500-1500 μg 'dan sonra 10-16 saat arasında değişmekte) değil ancak, ardışık dağılım yarılanma ömürleri, sufentanil plazma konsantrasyonlarının terapötik düzeylerden açılma düzeyine doğru düşüşünü belirlemektedir.

Epidural uygulama ile zirve plazma konsantrasyonlarına 10 dakika içinde ulaşılır ve bu süre intravenöz uygulamadan 4-6 kat daha yavaştır. Epinefrin (50-75 μg) eklenmesi başlangıçtaki hızlı emilimi % 25-50 oranında azaltır.

Sufentanilin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %92.5'dur. Çocuklarda, yetişkinlere oranla plazma proteinlerine bağlanma oranı daha düşüktür ve yaşla birlikte artar. Sufentanil, süt çocuklarındaki %88.5 ve çocuklardaki %91.9'luk oranlara karşılık yenidoğan bebeklerde %80.5 oranında proteinlere bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Karaciğer ve ince barsak başlıca biyotransformasyon bölgeleridir. Sufentanil esas olarak insan sitokrom enzimi P450 3A4 ile metabolize olur.

Eliminasyon:

Sufentanilin ortalama (sınırlar) terminal eliminasyon yarılanma ömrü 784 (656-938) dakikadır. Ölçüm saptama sınırlılıkları nedeniyle sufentanil eliminasyon yarı ömrü 250 μg dozunda (240 dakika) 1500 μg dozuna göre anlamlı ölçüde daha kısa bulunmuştur. Plazma klerensi 917 ml/dakikadır. Uygulanan dozun yaklaşık % 80'i 24 saat içinde idrarla atılır; dozun yalnızca % 2'si değişmeden idrarla atılmaktadır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Sufentanilin farmakokinetiği çalışılan doz aralıklarında doğrusaldır. Analjezinin derinliği dozla ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği

Sirozlu hastalarda dağılım hacmi ve toplam klerens kontrol grubundakine oranla hafifçe azalır. Bu durum yarılanma ömründe, hastanın ameliyat sonrası dönemde daha uzun süreyle gözlem altında tutulmasını haklı kılacak şekilde yaklaşık %30'luk önemli bir uzamayla sonuçlanır (aynı zamanda bkz. Bölüm 4.4.).

Böbrek yetmezliği

Diyaliz hastalarıyla renal transplantasyon yapılacak hastalarda kararlı durumdaki dağılım hacmi, toplam klerens ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü, sağlıklı kontrollere göre farklı değildir. Bu popülasyondaki sufentanilin serbest fraksiyonu sağlıklı kontrollerden farklı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi etkiler, klinik kullanımla çok az ilişkili bulunan, sadece insanın maksimum maruz kalacağı aşırı durumlarda yeterli olduğu düşünülen maruz kalmalarda gözlenmiştir.

Sufentanilin güvenliliği, bir dizi prelinik çalışma ile araştırılmıştır. Bunlar arasında intravenöz bolus uygulama sonrası (fare, sıçan, kobay ve köpeklere), intravenöz infüzyonla uygulama sonrası (sıçanlara), intra-arteriyel uygulama sonrası (tavşanlara) ve epidural uygulama sonrası (sıçanlara) tek doz toksisitenin araştırıldığı çalışmalar; köpeklerde (intravenöz, epidural ve intratekal yoldan) bir aya kadar, kobaylarda (epidural yoldan) 1 ay ve sıçanlarda (subkutan, intravenöz ve epidural yollardan) 6 aya kadar dozlamının yapıldığı tekrarlayan doz toksisite çalışmaları; sıçanlarda üreme yeteneğiyle genel üreme performansı, sıçan ve tavşanlarda teratojeniteyle embrotoksik etkileri ve sıçanlarda perinatal/postnatal üremeyi araştıran intravenöz üreme çalışmaları ile sıçanlarda subkutan uygulama sonrası teratojenite ve embrotoksik etkileri araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Mutajenite özelliğini araştıran bir dizi çalışma arasındaysa *Salmonella typhimurium* da gerçekleştirilen *in vitro* nokta ve/veya gen mutasyonu çalışmaları ve farelerde yapısal kromozom bozukluklarını araştırmak için yapılan *in vivo* intravenöz mikronükleus testler; sıçan hepatositlerinde *in vitro* DNA-tamir teşhisi ile V79 Çin hamster hücrelerinde gen mutasyonu uyarılmasını araştıran *in vitro* HGPRRT testi (hypoksanthin-guanin-fosforiboziltransferaz-locus) bulunmaktadır. Terapötik maruz kalmanın kısa süreli olması nedeniyle karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Tek bir intravenöz bolus doz ile bulunan ortalama LD50 değerleri farede yaklaşık 17.5 mg/kg (17,500 µg/kg), sıçanda yaklaşık 11 mg/kg (11,000 µg/kg), kobayda yaklaşık 12.4 mg/kg (12,400 µg/kg) ve köpekte yaklaşık 15 mg/kg (15,000 µg/kg) olarak bulunmuştur. Dört saatlik intravenöz infüzyon sonrası sıçanlarda bulunan LD50 değeri ≥ 145 mg/kg (145,000 µg/kg) dir. Bu çalışmaların herbirinde, herhangi bir narkotik analjezikte beklendiği üzere ölüm nedeni respiratuvar depresyon olmuştur. İlaça spesifik patolojik bir değişiklik gözlenmemiştir. Önerilen maksimum klinik doz olan 30 µg/kg ile karşılaştırıldığında bu veriler geniş bir güvenlilik aralığına işaret etmektedir. Benzer şekilde sıçanlarda epidural sufentanil sonrası

LD50 değerinin > 320 µg/sıçan iken ED50 değerinin 0.59 µg/sıçan olması, geniş bir güvenliik aralığının (> 542 kat) kanıtıdır. Epidural uygulamanın, enjeksiyon şeklindeki diğer sistemik uygulama biçimleriyle, yani intravenöz ve subkutan uygulamayla biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda (5000 µg IV/kg/gün'e kadar olan dozlarda) ve köpeklerde (1250 µg IV/kg/gün'e kadar olan dozlarda) yapılan subkronik toksisite çalışmaları, sufentanil ile gözlenen etkilerin çoğunun, narkotik analjezik kullanımında yaygın bulgular olan tekrarlayan günlük analjezi ve fiziki durumun kötülüğüne bağlı olduğunu göstermiştir. Herhangi bir organ ya da doku primer olarak etkilenmiş gözükmemektedir. Sıçan ve tavşanlarda 80-100 µg/kg/gün'e kadar olan dozlarla gerçekleştirilen üreme çalışmalarının işaret ettiği üzere, sufentanil teratojen ya da primer antifertil veya embriyotoksik veya fetotoksik değildir. Embriyosidal etkileriye maternal toksisiteye sekonder olarak değerlendirilmiştir. Mutajenite çalışmaları herhangi bir mutajen etkisinin olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Enjektabl solüsyon diğer ürünlerle karıştırılmamalıdır

İstendiği takdirde SUFENTA, sodyum klorür veya glukoz intravenöz infüzyonlarıyla karıştırılabilir. Bu tür seyreltmeler plastik infüzyon setleri ile uyumludur ve hazırlandıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

15-30°C arasındaki sıcaklıklarda saklayınız.

Ampulleri dış karton içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ml cam ampul.

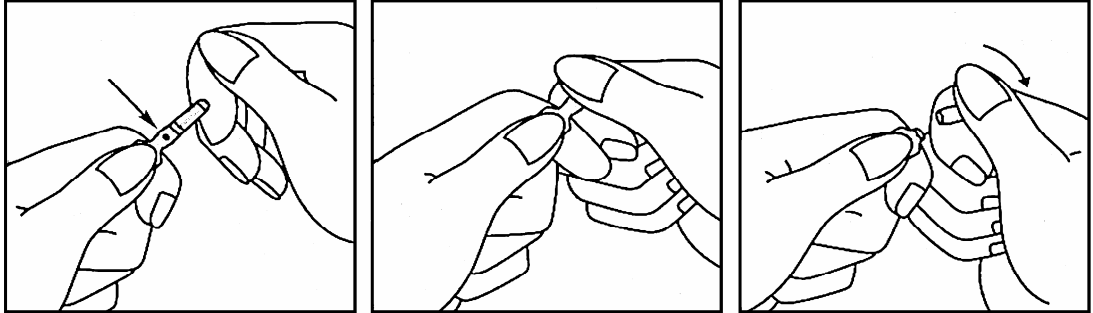
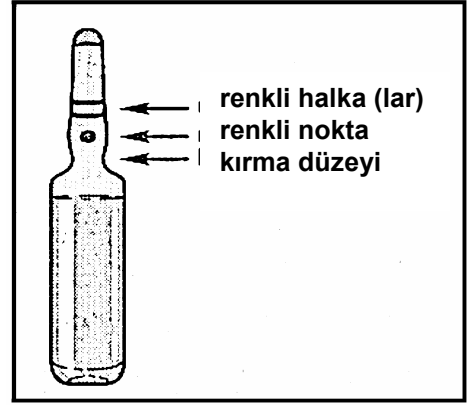
Her kutuda 5 flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan kalan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

6.7 Kullanım / uygulama için kılavuz

1. Ampülü bir elinizle, ucu serbest kalacak şekilde başparmağınızla işaret parmağınız arasında tutunuz.
2. Diğer elinizle işaret parmağınız ampül boynunun arkasına ve başparmağınız renkli işaret halkasına(larına) paralel duran renkli noktaya gelecek şekilde ampülün boşa kalan ucunu tutunuz.
3. Başparmağınız nokta üzerindeyken ve diğer elinizle ampülü sıkıca kavramış durumdayken ani bir hareketle ampülü kırınız.



7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak
Keçeli Plaza No:13

Kavacık, Beykoz-İstanbul

Tel: 0 216 538 20 00

Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

108/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.08.2000

Son yenileme tarihi: 08.10.2010

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ