

1. КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SUFENTANIL "TORREX" 50 µg/ml, solution for injection
СУФЕНТАНИЛ "ТОРЕКС" 50 µg/ml, разтвор за инжекции

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор за инжекции съдържа:

Активно вещество: 50.0 µg sufentanil (еквивалентни на 75.0 µg sufentanil citrate).

Помощни вещества:

Виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инжекции или концентрат за инфузионен разтвор (pH: 3.5 - 5.0).

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

За употреба в анестезията по време на всички хирургични процедури при пациенти с ендотрахеална интубация, получаващи механична вентилация:

- Като аналгетичен компонент по време на увод в анестезия и поддържане на балансирана анестезия.
- Като анестетично средство за увод и за поддържане на анестезия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да бъде индивидуализирана според възрастта, телесното тегло на пациента и клиничната ситуация (клиничната диагноза, съпътстващо лечение, анестезиологични процедури, времетраене и вид на хирургията). Ефектът на началната доза трябва да се има предвид при определяне на допълнителните дози.

За да се избегне риска от брадикардия, непосредствено преди увода в анестезия се препоръчва да се инжектира ниска доза от антихолинергично средство. Гаденето и повръщането могат да се предотвратят чрез приложение на антиеметични лекарства.

- Дозировка при възрастни и подрастващи:



□ Като аналгетичен компонент при балансирана анестезия, индуцирана и поддържана чрез употреба на различни анестетици.

Начална доза – прилага се като бавен i.v. болус или инфузия за 2 - 10 min: 0.5 - 2 µg sufentanil/kg телесно тегло.

Продължителността на ефектите зависи от дозата. Продължителността на ефектите при доза 0.5 µg sufentanil/kg телесно тегло е около 50 min.

Поддържаща доза - приложен i.v. при наличие на признаци за отслабване на анестезията: 10 - 50 µg sufentanil (около 0.15 - 0.7 µg/kg телесно тегло).

Фаза на отвикване – по време на тази фаза, дозата трябва да се понижава много бавно.

□ Като анестетик за въвеждане /поддържане на анестезия

Начална доза – прилага се под форма на бавна i.v. инжекция или кратка инфузия за 2 - 10 min: 7 - 20 µg sufentanil/kg телесно тегло.

Поддържаща доза – прилага се i.v. при наличие на признаци за отслабване на анестезията: 25 - 50 µg sufentanil (около 0.36 - 0.7 µg/kg телесно тегло).

Поддържащи дози в обхвата 25 - 50 µg sufentanil обикновено са достатъчни за поддържане на стабилен кардиоваскуларен статус по време на анестезията.

Забележка: поддържащите дози трябва да се определят според изискванията на всеки пациент и очакваното оперативно време.

• **Дозировка при деца:**

Ефикасността и безопасността на Sufentanil разтвор за инжекции след i.v. приложение при деца под 2 години е документирана само при ограничен брой случаи.

□ За въвеждане и поддържане на анестезия по време на сърдечно-съдова или обща хирургия, приложен със 100% кислород, се препоръчват следните дози:

- Новородени, бебета и деца до 3 г.: 5 - 15 µg/kg телесно тегло
- Деца до 12 години: 5 - 20 µg/kg телесно тегло

Забележка

Поддържащите дози трябва да се определят според изискванията на всеки индивидуален пациент и очакваното време до края на операцията. Поради по-високия клирънс на лекарството при деца, при тази група от пациенти, може да се наложи приложението на по-високи дози, или приложение на по-чести интервали. Sufentanil, приложен самостоятелно като анестетик под форма на болус инжекция, не осигурява достатъчна дълбочина на анестезията и изисква адвантна анестетична меликация.



- Предупреждения за специфична дозировка:

При възрастни и изтощени пациенти се изисква приложението на пониски дози. Времето на полуживот на sufentanil не е удължено при възрастни пациенти, но при тях се наблюдава повишен риск от проблеми от страна на сърдечносъдовата система.

Общата доза трябва внимателно да се титрира при пациенти с някое от следните заболявания: декомпенсиран хипотиреоидизъм, белодробни болести, особено с редуциран витален капацитет, затлъстяване и алкохолизъм. При тези пациенти се препоръчва продължителен следоперативен мониторинг.

При пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност трябва да се има предвид възможността за понижено елиминиране на лекарството, като в тези случаи се препоръчва понижение на дозата.

Пациентите, подложени на продължително лечение с опиоиди, или тези с история на опиатна зависимост, може да изискват приложението на повисоки дози.

Продължителността на приложение зависи от очакваното оперативно време.

Sufentanil може да се прилага под формата на еднократна доза или многократна доза.

Трябва да се избягва приложението на бързи болус инжекции. Ако се прилага едновременно със седативно средство, двете лекарства трябва да се прилагат в отделни спринцовки.

4.3 Противопоказания

Приложението на Sufentanil е противопоказано при:

- пациенти с доказана свръхчувствителност към sufentanil или други опиоиди
- пациенти със заболявания, при които трябва да се избягва потискането на дихателния център
- пациенти с остра чернодробна порфирия
- пациенти, едновременно приемащи MAO инхибитори, или които са получавали MAO инхибитори през последните 14 дни (виж 4.5).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Sufentanil разтвор за инжекции трябва да се прилага само при пациенти с ендотрахеална интубация, получаващи механична вентилация.



Sufentanil може да предизвика дозозависима респираторна депресия, която може да бъде овладяна чрез приложението на специфични антагонисти (напр. paloxone). Тъй като времетраенето на респираторната депресия, индуцирана от sufentanil може да бъде по-продължително, отколкото времето на действие на антагониста, може да се наложи приложението на нови дози от антагониста.

Необходимата доза и интервалът между дозите зависят от приложената доза sufentanil и от времето на приложение на последната доза на лекарството. Ако sufentanil е приложен интравенозно, дълбоката анестезия се придружава от значителна респираторна депресия, която може да персистира или да се появи отново в следоперативната фаза. Много важно е пациентите да се мониторират следоперативно. За реанимация на пациента трябва да се осигури адекватна екипировка и лекарства, включително антагонисти. Хипервентилация на пациента по време на анестезията може да понижи чувствителността на дихателния център към CO₂ стимулацията, и така да се влоши следоперативната респирация.

Sufentanil разтвор за инжекции трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с кранио-церебрална травма и повишено интракраниално налягане. Приложение на бързи болус инжекции трябва да се избягва. При тези пациенти, преходните спадове на кръвното налягане се придружават от временно влошаване на церебралното перфузионно налягане.

Не се препоръчва приложението на Sufentanil разтвор за инжекции по време на раждане или цезарово сечение преди прерязване на пъпната връв, поради риск от предизвикване на респираторна депресия при новороденото.

Както и в случаите с други опиоиди се очаква новородените да бъдат особено чувствителни към ефектите на респираторна депресия, предизвикана от sufentanil. Съобщава се само за ограничени случаи на i.v. приложение на sufentanil разтвор за инжекции при кърмачета.

Необходимо е съотношението полза/ риск да бъде внимателно оценено преди употреба на sufentanil при новородени и кърмачета.

Приложението на sufentanil може да доведе до ригидност на мускулатурата, включително на мускулите на гръбначния стълб. Това може да се избегне, ако се приложат следните мерки: да се осигури бавна i.v. инжекция sufentanil (тази профилактична мярка обикновено е достатъчна, при приложение на ниски дози), да се приложи бензодиазепиново производно, или друго лекарство, потискащо ЦНС преди увод в анестезия, и да се използват мускулни релаксанти.

В редки случаи съществува риск от брадикардия и асистолния, ако дозата на предварително приложените антихолинэргични средства е недостатъчна, или ако sufentanil разтвор **инжекционен** е приложен



едновременно с не-ваголитичен мускулен релаксант. Брадикардията се повлиява от atropine. Ефектите на тахикардия, причинени от приложението на панкурониум, купират индуцираната брадикардия.

Приложението на sufentanil може да предизвика хипотония и брадикардия, особено при пациенти с хиповолемиа. В такива случаи, трябва да се вземат подходящи мерки за да се стабилизира кръвното налягане.

Толерантност: приложението на sufentanil може да доведе до предизвикване на зависимост, дължаща се на морфиномиметичните му свойства. Ако sufentanil се употребява само като анестетик в хирургията, не се очакват ефекти на пристрастяване. След продължително приложение в реанимацията обаче, може да се получи зависимост. За постигане на достатъчен аналгетичен ефект може да се наложи приложението на значително по- високи дози. Симптоми на абстиненция могат да се развият след лечение за период повече от 1 седмица и по-вероятно след повече от 2 седмици. Препоръчва се:

1. Дозата sufentanil не трябва да е по-висока от необходимата.
2. Дозата да се понижава бавно в продължение на дни.
3. Ако е необходимо, да се прилага клонидин, да се потиснат симптомите на абстиненция.

Sufentanil “Torrex” 50 µg/ml, разтвор за инжекции съдържа 1.15 mmol (или 3.45 mg) натрий за милилитър разтвор. При приложение на големи обеми от разтвора (напр. при повече от 6.5 ml, съответстващи на повече от 1 mmol натрий), това трябва да се вземе под внимание при пациенти, при което се контролирана приема на натрий.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

При едновременно приложение на Sufentanil инжекционен разтвор с барбитурати, етомидат, анксиолитици, невролептици, опиоиди, общи анестетици, други потискащи ЦНС лекарства и алкохол, може да се прояви взаимно потенциране на ефектите на потискане на ЦНС и на респираторна депресия. При тези комбинирани терапии е необходимо понижаване на дозата на едното или на двете лекарства в комбинацията.

Едновременното приложение на бензодиазепини може да доведе до понижаване на кръвното налягане.

Едновременното приложение на високи дози sufentanil разтвор за инжекции и азотен оксид, може да се предизвика понижаване в кръвното налягане, сърдечната честота и сърдечния дебит.

Препоръчва се преустановяване на приема на МАО-инхибитори две седмици преди хирургически или анестезиологични процедури. Има



няколко докладвани случаи обаче, при които не са наблюдавани усложнения след употреба на fentanyl, опиоид със сходни характеристики, при пациенти, приемащи MAO инхибитори.

Едновременното приложено на sufentanil с vesiconium или със suxamethonium може да доведе до брадикардия, особено ако пулсовата честота е вече забавена (напр. при пациенти, приемащи блокери на калциевите канали или бета-блокери). В тези случаи се препоръчва да се понижи дозата на едното или на двете лекарства.

Sufentanil се метаболизира предимно чрез ензимната система на Cytochrome P 3A4. Няма данни от клиничната практика за взаимодействия на лекарството на метаболитно ниво. Експерименталните данни показват, че инхибиторите на Cytochrome P 3A4, като например erythromycin, ketoconazole, itraconazole и ritonavir, могат да потиснат разграждането на sufentanil и да удължат респираторно - депресивния ефект на лекарството. В случаи на едновременно приложение на тези лекарства е необходимо пациентите да бъдат наблюдавани много внимателно. Може да се наложи евентуално понижение на дозата.

4.6 Бременност и кърмене

Не се препоръчва приложението на sufentanil разтвор за инжекции по време на бременност или кърмене.

Sufentanil бързо навлиза през човешката плацента, като концентрациите му се повишават линейно с увеличаване на концентрацията му в майчиния организъм. Определено е съотношение 0.81 за умбиликална венозна концентрация : майчина венозна концентрация.

Няма данни от клиничен опит за употреба при бременни жени и кърмачки. Имайки предвид фармакокинетичните свойства на лекарството, кърменето може да започне отново 24 часа след анестезията. По отношение на ефектите на лекарството върху експериментални животни виж 5.3.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

След употреба на този лекарствен продукт за анестезия, пациентът не трябва да шофира или да работи с машини за период от време, определен от лекаря. Пациентът трябва да бъде съпътстван от придружител и трябва да бъде посъветван да не употребява алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Могат да се проявят нежелани лекарствени реакции, характерни за опиоидите, като напр. респираторна дересия, апнея, скелетно-мускулна ригидност (ригидност на гръдната стена), миоклонични спазми,



хипотония, брадикардия, гадене, повръщане, вертиго, еуфория, миоза, и ретенция на урина. По-рядко могат да се проявят сърбеж и болка в мястото на инжектиране (виж 4.4).

По-рядко се съобщава за:

- ларингоспазъм
- алергични реакции и асистолия; тъй като при анестезия се прилагат едновременно различни вещества, не може да бъде установена точно причинната връзка за тези нежелани реакции с приложението на Sufentanil разтвор за инжекции.
- понякога е била наблюдавана повторна респираторна депресия в следоперативната фаза.

4.9 Предозиране

Предозирането се проявява чрез потенцирано фармакологично действие и нежелани ефекти. В зависимост от индивидуалната поносимост, най-сериозният страничен ефект при предозиране е респираторната депресия, която може да се прояви на всички нива, от брадипнея до апнея. Поради фармакологичните свойства на sufentanil, тази респираторна депресия може да се появи и в границите на терапевтичните дози (i.v. > 0.3 µg/kg телесно тегло). Тъй като sufentanil се прилага под контролирани условия, трябва да бъде осигурено подходящо лечение при поява на такива симптоми.

Лечение

- При хиповентилация или апнея трябва да се прилага кислород под вентилаторна асистенция или контролирано дишане. За да се контролира респираторната депресия, може да бъде прилаган специфичен антагонист, напр. naloxone. По същото време, трябва да се предприеме незабавно симптоматично лечение. Тъй като продължителността на респираторната депресия, предизвикана от sufentanil, може да трае по-дълго, отколкото действието на антагониста, може да се наложи приложение на нови дози антагонист. Ако респираторната депресия е свързана с мускулна ригидност, може да се наложи приложение на мускулни релаксанти, за да се улесни асистираното или контролирано дишане.

Пациентът трябва да бъде стриктно мониториран, като е необходимо да се поддържа температурата на тялото и баланса на течности. Хиповолемията трябва да се счита като възможна причина за тежка или персистираща хипотония. В такъв случай, е необходимо да се приложи съответното обемно заместване.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични характеристики



Фармако-терапевтична група: анестетици/опиоидни аналгетици
АТС - Код: N01AH03.

Sufentanil е силен опиоиден аналгетик. Той е специфичен μ -агонист, като афинитета му към μ -рецепторите е 7 - 10 пъти по-висок, сравнение с fentanyl. Sufentanil има по-силно аналгетично действие, отколкото fentanyl, при поддържане на хемодинамична стабилност и добър приток на кислород към миокарда при употреба на лекарството. Максимални ефекти се постигат за няколко минути след интравенозно приложение. Данните от фармакологични изследвания показват сърдечно-съдова стабилност и EEG находки подобни на тези на fentanyl. Не са установени имunosупресивни или хемолитични ефекти, нито стимулация на освобождаване на histamine. Както при другите опиоиди, sufentanil може да предизвика брадикардия чрез възможни ефекти върху централните ядра на вагуса. Pancuronium-индуцираното повишение на сърдечната честота не се понижава или се понижава само частично от sufentanil.

Sufentanil има висок индекс на безопасност (LD_{50}/ED_{50} за най-ниската степен на аналгезия) при плъхове: 25 211, като индексът е по-висок от този на fentanyl (277) или на morphine (69.5).

Ограничената степен на акумулация и бързата елиминация на лекарството от компартиментите позволява бързо възстановяване. Дълбочината на аналгезия е дозо-зависима и може да се контролира според нивото на болка по време на хирургия.

Всички ефекти, предизвикани от sufentanil, могат незабавно и напълно да се премахнат чрез приложение на антагонист, напр. naloxone.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резултатите от изследвания с интравенозни дози от 250 - 1500 μg sufentanil, където изследване на кръвни проби и на серумните концентрации са били възможни за дълги периоди от време, са както следва:

Времената на полуживот във фаза на разпределение са 2.3 - 4.5 min и 35 - 73 min, средното време на полуживот във фаза на елиминиране е 784 (656 - 938) min, обемът на разпределение в централния компартимент – 14.2 L, обемът на разпределение в стационарно състояние (steady state) - 344 L, и клирънс е 917 ml/min. В резултат от методологичния лимит на определянето, времето на полуживот във фаза на елиминиране след приложение на доза от 250 μg е било значително по-кратко (240 min.) отколкото след приложение на доза 500 - 1500 μg (10 - 16 часа).

Времето на полуживот във фаза на разпределение има по-голямо значение за скоростта на понижение на плазмените концентрации от терапевтичния до субтерапевтичния обхват, отколкото времето на



полуживот във фаза на елиминиране. В изследвания диапазон, Sufentanil показва линейна фармакокинетика.

Биотрансформацията на веществото се извършва предимно в черния дроб и тънките черва. Почти 80% от приложената доза се елиминира до 24 часа, като само 2% се елиминират под форма на непроменено вещество. Свързването на sufentanil с плазмените протеини е 92.5%.

5.3 Преклинични данни за безопасност

- Остра токсичност

Средната стойност на LD₅₀ при изследваните животински видове (мишки, плъхове, морски свинчета, кучета) е > 10 mg/kg телесно тегло. Както може да се очаква за вещество с аналгетично – анестетично действие, причина за смъртта на експерименталните животни е задушаване след респираторна депресия (виж също 4.9).

- Подостра и хронична токсичност

След ежедневно, инжекционно приложение на sufentanil за 1 месец, са наблюдавани ефекти, характерни за аналгетици - анестетици. При кучета, те се проявяват под формата на атаксия, хипоксия, мидриаза и сън. При плъхове са наблюдавани екзофтальм, мускулна ригидност и загуба на ерекtilния рефлекс. При всички тествани животни е наблюдавано намаление на обема на приетата храна, и като следствие – понижаване на телесното тегло. Неспецифичните признаци на интоксикация могат да се дължат на този ефект и на повтарящото се дневно понижаване на физическата активност.

- Репродуктивна токсичност

Sufentanil преминава през плацентарната бариера. Установено е, че при фетуса на плъхове, максималните плазмени концентрации са 33% от тези в майчиното животно. Ефектите върху репродукцията (намалена фертилност, ембиотоксични ефекти, фетотоксични ефекти, степен на неонатална смъртност) са наблюдавани при плъхове и зайци само след приложение на високи дози, които са токсични за майчините животни (2.5 пъти по-високи от съответстващите дози при човек за 10 - 30 дни). Няма съобщения за тератогенни ефекти.

- Мутагенност

Няма данни в литературата за мутагенен потенциал на sufentanil.

- Канцерогенност



Няма публикувани данни в литературата от продължителни изследвания за канцерогенен потенциал на sufentanil при експериментални животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Sodium chloride, citric acid, water for injections.

6.2 Несъвместимости

- Sufentanil citrate е физично несъвместим с diazepam, lorazepam, phenobarbital sodium, phenytoin sodium и thiopental sodium.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне на ампулата:
3 години.

След отваряне на ампулата и разреждане:
Доказана е химическа и физическа стабилност на разтворите след разреждане за 72 часа при 25° С. От микробиологична гледна точка разтворите трябва да се използват веднага. Ако не се използват незабавно, Медицинското лице поема отговорност за условията и времето на съхранение. Не се препоръчва съхранение за повече от 24 часа при температура от 2 – 8 °С, освен ако приготвянето на разтвора не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°С.
Контейнерът да се съхранява в опаковката. Да се пази на защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

Ампули (безцветно стъкло).
Опаковка, съдържаща 5 ампули от 5 ml.
Опаковка, съдържаща 5 ампули от 20 ml.

6.6 Начин на приложение

Sufentanil "Torrex" може да се използва с разтвор на Ringer, 0.9 % NaCl или 5 % разтвор на глюкоза за инфузия. Тези разтвори трябва да се приложат до 72 часа след тяхното приготвяне.



Преди приложението на Sufentanil "Тотех" ампули е необходимо съдържанието на ампулите да се инспектира визуално за наличие на частици, повредена опаковка или други визуални промени. Ако се установи наличие на такива дефекти, разтворът трябва да се изхвърли.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Torrex Chiesi Pharma GmbH

Gonzagagasse 16 / 16

A-1010 Vienna

Austria

8. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

Torrex Chiesi Pharma GmbH

Gonzagagasse 16 / 16

A-1010 Vienna

Austria

9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВОТО

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Март, 2005

