

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2000141
Разрешение №	23888 / 25-10-2013
Списание №	/

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**ФЕНТАНИЛ-РИХТЕР 50 микрограма/ml инжекционен разтвор**

**FENTANYL-RICHTER 50 micrograms/ml solution for injection**

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка ампула от 2 ml съдържа 0,1 mg фентанил (*fentanyl*) (под формата на 0,157 mg фентанил цитрат).

Всяка ампула от 5 ml съдържа 0,25 mg фентанил (*fentanyl*) (под формата на 0,3925 mg фентанил цитрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор

Безцветен или леко оцветен, бистър и на практика свободен от частици разтвор.

Обем на разтвора: 2 ml или 5 ml.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

- Като допълнителен главен аналгетик при обща или местна анестезия
- Невролептична аналгезия в комбинация напр. с дроперидол. Използва се за премедикация при анестезия; за увод в анестезия; като допълнение за поддържане на обща и локална анестезия
- Като анестетик при "високо рискови" пациенти след големи оперативни интервенции в комбинация с кислород.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Начин на приложение

Фентанил-Рихтер инжекция трябва да се прилага само на места, където може да се контролира дихателната функция и от персонал, който е способен да контролира дихателната функция (вж. точка 4.4).

Интравенозно приложение под формата на болус инжекция или чрез инфузия.  
Интрамускулно приложение.

Дозировка

Фентанил-Рихтер, по интравенозен път, може да се прилага както на възрастни, така и на деца. Дозировката на фентанил трябва да бъде индивидуална, в зависимост от възрастта,



телесното тегло, физическото състояние, основното патологично състояние, употреба на други лекарствени средства, вид на операцията и анестезията.

Началната доза трябва да се намали при пациенти в напреднала възраст и при изтощени пациенти.

При определяне на допълнителните дози трябва да се има предвид ефекта от началната доза. За избягване на брадикардия се препоръчва прилагането на малка интравенозна доза антихолинергично средство точно преди въвеждането в анестезия, отколкото интрамускулна доза като премедикация.

Дроперидол може да се прилага за профилактика на гадене и повръщане.

#### ***Приложение като допълнително аналгетично средство в общата анестезия***

***Ниска доза:*** 0,002 mg/kg телесно тегло интрамускулно или интравенозно.

Фентанил в ниски дози е най-подходящ при малки, но болезнени оперативни интервенции.

***Средна доза:*** 0,002 – 0,02 mg/kg телесно тегло интрамускулно или интравенозно.

При сложни операции се изисква прилагането на по-високи дози. Продължителността на ефекта зависи от дозировката.

***Висока доза:*** 0,02 – 0,05 mg/kg телесно тегло интравенозно.

По време на големи и продължителни оперативни интервенции, при които стресовото въздействие може да бъде вредно за здравето на пациента, комбинацията от 0,02 – 0,05 mg/kg телесно тегло фентанил заедно с N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> (азотен окис:кислород) имат намаляващ това въздействие ефект.

По време на операцията могат да бъдат приложени допълнителни дози от 0,025 – 0,25 mg (0,5 – 5 ml) в зависимост от нуждите на пациента и продължителността на операцията.

При прилагането на високи дози фентанил (0,02 – 0,05 mg/kg телесно тегло) са необходими постоперативна вентилация и наблюдение на пациента, за да се предотврати евентуална постоперативна дихателна депресия.

#### ***Приложение като анестетик***

Когато намаляването на стресовото хирургическо въздействие е от особено значение, могат да бъдат приложени дози от 0,05 – 0,1 mg/kg телесно тегло интравенозно, в комбинация с кислород и мускулен релаксант. Тази техника не изисква прилагането на какъвто и да е друг анестетик. Ако е необходимо, за да се постигне желаната анестезия, дозата може да бъде увеличена до 0,15 mg/kg телесно тегло. Такива високи дози може да се необходими при хирургия на открито сърце и някои други големи хирургични интервенции, при които специално е показана протекция на миокарда спрямо повишената кислородна нужда.

#### ***Приложение в напреднала възраст***

Както при другите опиатни производни, дозата трябва да бъде намалена при пациенти в напреднала възраст или изтощени пациенти.

#### ***Педиатрична популация***

Деца на възраст 12 до 17 години:

Следвайте дозирането при възрастни.

Деца на възраст 2 до 11 години:

Обичайният дозов режим при деца е следният:



	Възраст	Начална	Допълнителна
Спонтанно дишане	2-11 год.	1-3 микрограма/kg	1-1,25 микрограма/kg
Асистирана вентилация	2-11 год.	1-3 микрограма/kg	1-1,25 микрограма/kg

Фентанил-Рихтер инжекция трябва да се прилага само на места, където може да се контролира дихателната функция и от персонал, който е способен да контролира дихателната функция (вж. точка 4.4).

*Употреба при деца:*

Аналгезия по време на операция, засилване на анестезия със спонтанно дишане.

Техники, включващи прилагането на аналгетици при деца със спонтанно дишане трябва да се използват само като част техники за анестезиране или да се прилагат като част от техники за седирание/аналгезия от страна на опитен персонал при условия, позволяващи контролиране на внезапна ригидност на стената на гръдния кош, която налага интубация, или апнея, която налага поддържане на въздухоносните пътища (вж. точка 4.4).

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, както и към който и да е друг дериват на морфина.
- Цезарово сечение, преди изваждане на плода.
- Състояния на централна респираторна депресия, повишено вътречерепно налягане.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фентанил-Рихтер инжекция трябва да се прилага само на места, където може да се контролира дихателната функция и от персонал, който е способен да контролира дихателната функция (вж. точка 4.4).

Както при другите мощни опиатни производни:

Потискането на дишането е доза-зависимо и може да бъде обратимо с прилагане на морфинов антагонист като налоксон. Възможно е да се наложи прилагане на допълнителни дози от антагониста, тъй като потискането на дишането може да продължи по-дълго, отколкото е продължителността на действието на морфиновия антагонист. Дълбоката аналгезия е придружена от значително потискане на дишането, което може да продължи или отново да се появи в следоперативния период. Поради това пациентите трябва да останат под постоянно наблюдение. Трябва да бъдат винаги на разположение реанимационно оборудване и наркотични антагонисти. Хипервентилацията по време на анестезия може да промени реакцията на пациента спрямо CO<sub>2</sub>, което постоперативно въздейства върху дишането.

Може да се наблюдава поява на мускулна ригидност, която може да засегне и торакалните мускули, но може да бъде избегната посредством следните мерки: бавно интравенозно инжектиране на премедикация с бензодиазепини и прилагане на мускулни релаксанти. Може да се наблюдават неепилептични (мио)клонични движения



Може да се появи брадикардия и е възможна асистолия, ако на пациента не е приложено антихолинергично средство или когато фентанил не е комбиниран с ваголитични мускулни релаксанти. Брадикардията е обратима чрез прилагането на атропин.

Опиатните производни могат да предизвикат появата на хипотония, особено при пациенти с хиповолемия. Необходимо е да се предприемат подходящи мерки за поддържане на стабилно артериално налягане. Трябва да се избягва бързото венозно инжектиране (болус). При пациенти на хронична терапия с опиати или с анамнестични данни за злоупотреба с опиати е необходимо прилагане на по-високи дози.

При пациенти в напреднала възраст и изтощени пациенти дозировката трябва да се намали.

Дозата трябва да бъде титрирана с повишено внимание при следните състояния: неконтролиран хипотиреоидизъм; белодробно заболяване; намален респираторен резерв; алкохолизъм; увредена чернодробна или бъбречна функция. Такива пациенти изискват и продължително постоперативно наблюдение.

Ако фентанил се прилага в комбинация с дроперидол, трябва да се има в предвид разликата в продължителността на действие на двете лекарствени средства. При прилагане на тази комбинация, честотата на поява на хипотония е по-висока. Дроперидол може да предизвика екстрапирамидни симптоми, които могат да бъдат контролирани с антипаркинсонови средства.

#### Педиатрична популация

Техники, включващи прилагането на аналгетици при деца със спонтанно дишане трябва да се използват само като част от техники за анестезиране или да се прилагат като част от техники за седирание/аналгезия от страна на опитен персонал при условия, позволяващи контролиране на внезапна ригидност на стената на гръдния кош, която налага интубация, или апнея, която налага поддържане на въздухоносните пътища.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Изброените лекарствени средства: барбитурати, бензодиазепини, невролептици, халогенни газове и други, неселективни депресанти на ЦНС (напр. алкохол) могат да потенцират дихателна депресия. Ако пациентите приемат такива средства, дозата на фентанил трябва да се намали. По подобен начин, след прилагане на фентанил, дозата на другите лекарствени средства депресанти на ЦНС трябва да се намали.

Фентанил се метаболизира бързо и екстензивно, главно от ензимната система CYP3A4. Итраконазол (силен CYP3A4-инхибитор), при перорален прием на 200 mg/дневно в продължение на 4 дни, не оказва значителен ефект на фармакокинетиката на iv. фентанил. Ритонавир приет перорално (един от най-силните CYP3A4-инхибитори) намалява клирънса на iv. фентанил с две трети; въпреки това връхните плазмени концентрации след прием на еднократна доза iv. фентанил не се повлияват.

Едновременното използване на силен CYP3A4-инхибитор изисква специална грижа и наблюдение на пациента. При продължително лечение, може да се наложи намаляване на дозата на фентанил, за да се избегне неговото натрупване, което може да увеличи риска от удължаване или задържане на дихателната депресия.

Обикновено, прилагането на MAO-инхибитори трябва да се прекрати 2 седмици преди всякаква хирургична интервенция или процедура с анестезия.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**





### Бременност

Въпреки че при експериментите върху животни не са наблюдавани остри ембриотоксични ефекти, безопасната употреба при бременност не е установена. При употребата на фентанил при бременни жени трябва да се прецени потенциалната полза спрямо възможните рискове за плода.

Интрамускулното или интравенозното приложението по време на раждане (вкл. цезарово сечение) не се препоръчва, тъй като фентанил преминава през плацентарната бариера и дихателният център на плода е особено чувствителен към опиати. Ако въпреки това се прилага фентанил, трябва винаги да има на разположение антидот за новороденото.

### Кърмене

Фентанил се екскретира в майчиното мляко, поради това не се препоръчва кърменето за период от 24 часа след прилагане на лекарството.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Фентанил може да повлияе на умствените и физически способности, които се изискват при шофиране или работа с машини, затова тези дейности трябва да се избягват.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Подобно на другите опиатни производни може да се наблюдават следните нежелани реакции: потискане на дишането, апнея, мускулна ригидност (която може да засегне и торакалните мускули), миоклонични движения, брадикардия, (преходна) хипотония, гадене, повръщане и световъртеж.

Други, редки нежелани реакции:

Ларингоспазъм, алергични реакции (анафилаксия, бронхоспазъм, пруритус, уртикария) и асистолия се срещат рядко, но тъй като по време на анестезията са прилагани едновременно няколко лекарствени средства, причинна връзка с фентанил не може да се докаже.

Следоперативно вторично потискане на дишането (rebound) (вж. раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Ако фентанил се използва заедно с невролептик напр. дроперидол, могат да бъдат наблюдавани следните нежелани реакции: студени тръпки, втрисане, възбуда, следоперативни епизоди с халюцинации и екстрапирамидни симптоми.

### **4.9 Предозиране**

Симптомите са удължаване на фармакологичните ефекти. В зависимост от индивидуалната чувствителност, най-сериозният ефект е дихателна депресия с различна степен (от брадипнея до апнея).

**Лечение:** В случаите на хиповентиляция или апнея е необходимо изкуствено дишане и прилагане на специфичен антагонист като налоксон. Това не изключва прилагането на други спешни контрамерки. Дихателната депресия може да трае по-дълго, отколкото ефекта на антагониста и това да наложи неговото повторно прилагане. Ако потиснатото дишане е придружено от мускулна ригидност, може да се наложи интравенозно прилагане на нервномускулен блокер.



Пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно. При поява на тежка или персистираща хипотония трябва да се има предвид възможността за хиповолемия, която трябва да бъде контролирана чрез подходяща парентерална терапия.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анестетици, опиоидни анестетици, АТС код: N01AH01

Фентанил принадлежи към групата на главните аналгетици. Той може да бъде използван както като допълнителен аналгетик при обща анестезия, така и като самостоятелен анестетик.

Фентанил запазва сърдечната стабилност и при високи дози повлиява свързаните със стреса хормонални промени. Аналгетичният ефект на 0.1 mg фентанил е еквивалентен на 10 mg морфин. Началото на действието е бързо, обаче максималният аналгетичен и потискащ дишането ефект може да не бъде наблюдаван в продължение на няколко минути. Обикновено продължителността на аналгетичния ефект, след прилагане на еднократна интравенозна доза от 0.1 mg, е 30 мин. Дълбочината на аналгезията е дозозависима и може да бъде коригирана в съответствие с прага на болката при хирургичната интервенция. Терапевтичният индекс на фентанил е широк. При плъхове, съотношението  $LD_{50}/ED_{50}$  на фентанил е 277 при най-ниското ниво на аналгезия, докато това на морфин е 69.5, а на петидин – 4.6.

Подобно на другите главни аналгетици, фентанил може да предизвика мускулна ригидност, еуфория, миоза и брадикардия, в зависимост от дозата и скоростта на въвеждане.

Фентанил не увеличава клинично значимото освобождаване на хистамин.

Всички ефекти на фентанил обратимо се повлияват веднага и напълно след специфичен наркотичен антагонист, като налоксон.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно инжектиране плазмените концентрации на фентанил намаляват бързо. След бързо разпределение (с последователни времена на разпределение около 1 мин. и 18 мин.), фентанил се екскретира с терминално време на полуживот 475 мин.

Обемът на разпределение в централния компартимент ( $V_c$ ) е 13 литра, а обемът на разпределение в steady-state ( $V_{dss}$ ) е 339 литра.

Свързването на фентанил с плазмените протеини е около 84%. Фентанил се метаболизира главно в черния дроб. Клирънсът на Фентанил е 574 ml/min. Приблизително 75% от приложената доза се екскретира в рамките на 24 часа. Само 10% от дозата се екскретира в непроменен вид.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### 1. Острата токсичност

Острата токсичност на морфиноподобните съединения, като фентанил, се дължи на потискащите ефекти върху дишането.



Следващата таблица показва сравнение между стойностите на LD50 и ED50 след бързо въвеждане на еднократна доза фентанил и морфин при плъхове:

	Фентанил	Морфин
Летална доза (плъхове)	9,5 mg/kg	560 mg/kg
Ефективна доза (плъхове)	0,013 mg/kg	3,5 mg/kg
Терапевтично съотношение	730	160

Границата между токсичната и терапевтичната доза е много широка за фентанил.

## 2. Хронична токсичност

### Интрамускулно приложение

Плъхове и кучета са инжектирани интрамускулно с дози от 0,1 и 0,4 mg/kg фентанил дневно за период от 4 седмици. Не са открити промени в:

- съотношението органно тегло/телесно тегло;
- хематологичните стойности (хемоглобин, хематокрит, левкоцити и диференциално броене);
- органите (сърце, черен дроб, бъбреци, костен мозък и т.н.) при хистопатологично изследване.

### Интравенозно приложение

На плъхове са прилагани интравенозни дози от 0,1 mg/kg фентанил дневно за период от 30 дни.

Не са открити промени в:

- хематологичните параметри (хемоглобин, хематокрит, левкоцити, еритроцити, диференциално броене)
- биохимичните параметри (SGPT, глюкоза, BUN)
- органите (бял дроб, сърце, черен дроб, бъбреци, мозък, костен мозък и т.н.) при хистопатологично изследване

Дози от 0,1, 0,3 и 1 mg/kg фентанил дневно, прилагани интравенозно на кучета за период от 30 дни, не предизвикват значими ефекти върху теглото на различните органи

## 3. Ембриотоксичност и тератогенност

Фентанил (до 0,31 mg/kg подкожно), приложен по време на първите 21 дни от бременността върху 3 следващи генерации плъхове, показва, че:

- големината и телесното тегло на родените животни остават в нормата
- не са настъпили патологични промени в поколението

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Натриев хлорид, вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**



Инжекционният разтвор на фентанил не трябва да се смесва с други продукти.  
Ако е необходимо, фентанил може да се смеси с инфузия на натриев хлорид или глюкоза.  
Те трябва да бъдат приложени най-късно до 24-тия час от приготвянето им.

### **6.3 Срок на годност**

5 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Ампулите трябва да се съхраняват в оригиналната, външна картонена опаковка.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

2 ml или 5 ml от инжекционния разтвор е напълнен в прозрачни, безцветни ампули.  
10 ампули от 2 ml са поставени в пластмасова подложка и опаковани в съгъваема картонена кутия.  
50 ампули от 5 ml са поставени в пластмасова подложка и опаковани в кашон за болниците.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Plc.  
H-1103 Budapest X.,  
Gyömrői út 19-21.,  
Унгария

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20000141

## **9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

5 юни 2000

## **10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

