

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20130296

Разрешение № 11-23966,04-10-2013

Одобрение №/.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fentoril 50 micrograms /ml solution for injection
Фенторил 50 микрограма/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 2 ml съдържа 0,1 mg фентанил (*fentanyl*), като фентанилов цитрат.
Всяка ампула от 5 ml съдържа 0,25 mg фентанил (*fentanyl*), като фентанилов цитрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Безцветна течност, практически свободна от частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фентанил е опиоиден аналгетик, който се използва:

- в ниски дози за осигуряване на аналгезия като част от анестезията по време на кратки хирургични интервенции;
- във високи дози като аналгетик и депресант на дишането при пациенти, нуждаещи се от продължителна асистирана белодробна вентилация;
- в комбинация с невролептици при провеждане на невролептаналгезия;
- за повлияване на силна болка, напр. инфаркт на миокарда и други.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Фентанил трябва да се прилага от квалифициран персонал, който има условия за апаратна вентилация. (вж. точка 4.4).

Фентанил може да се прилага интравенозно или интрамускулно както при възрастни, така и при деца. Дозата трябва да бъде индивидуална, в зависимост от възрастта, телесното тегло, физическото състояние, употребата на други наркотични лекарствени продукти, вид на операцията и анестезията.

Дозировка

Възрастни

Обичайната схема за дозиране при възрастни е следната:



Със спонтанно дишане: първоначално – 0,05-0,2 mg; ако е необходимо допълнително – 0,05 mg.
На асистирана вентилация: първоначално – 0,3-0,35 mg; ако е необходимо допълнително – 0,1-0,2 mg.

Дози над 0,2 mg се прилагат само при анестезия.

Като средство за премедикация се прилага 1-2 ml (0,05-0,1 mg) Фенторил интрамускулно 45 минути преди въвеждане в анестезия. При венозно приложение на 2 ml Фенторил при непремедикирани възрастни пациенти, може да се осигури достатъчна аналгезия в продължение на 10-20 минути по време на хирургични интервенции със слаба интензивност на болката.

Инжектирането на 10 ml (0,5 mg) Фенторил болусно осигурява аналгезия с продължителност около 1 час.

Обезболяването не е достатъчно при операции, включващи средно болезнени процедури. В такива случаи за осигуряване на интензивна и продължителна аналгезия в продължение на около 4 до 6 часа се прилага венозна инфузия от 0,05 mg/kg Фенторил.

При пациенти на асистирана вентилация натоварващата доза може да се приложи като бърза инфузия по 0,1 mg/kg/min за първите 10 минути, с последваща инфузия 0,001 mg/kg/min. Натоварващата доза може да се прилага и като болус. Скоростта на инфузията трябва да се определя според индивидуалния отговор на пациента. Ако не е планирано поддържане на асистираната вентилация, инфузията трябва да се прекрати 40 минути преди края на операцията.

Когато е необходимо асистираната вентилация да се поддържа и след операцията, инфузията се поддържа с ниски дози, напр. 0,0005-0,0008 mg/kg/min. По-високи дози до 0,003 mg/kg/min се използват в сърдечната хирургия.

Фенторил е химически несъвместим с *thiopentone* и *methohexitone* поради големи различия в рН.

Пациенти в напреднала възраст и изтощени пациенти

При тези пациенти дозата трябва да бъде намалена. Ефектът от първоначалната доза трябва да бъде взет под внимание при определяне на допълнителните дози.

Педиатрична популация

Деца на възраст от 12 до 17 години

Прилага се дозировка както при възрастните.

Деца на възраст от 2 до 11 години

Обичайната схема за дозиране при деца е следната:

Със спонтанно дишане: първоначално – 0,001-0,003 mg/kg; ако е необходимо допълнително – 0,001-0,0125 mg/kg.

На асистирана вентилация: първоначално – 0,001-0,003 mg/kg; ако е необходимо допълнително – 0,001-0,0125 mg/kg.

Употреба при деца

Когато се употребява като анестетик при деца със спонтанно дишане, трябва да се използва само като част от анестезията или като част от аналгезия/седирание при наличие на подходяща техника и обучен персонал за интубация и поддържане проходимостта на дихателните пътища при поява на мускулна ригидност на гръдния кош (вж. точка 4.4).

Начин на приложение



Интравенозно приложение като болус или чрез инфузия; интрамускулно.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други деривати на морфина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с респираторна депресия, обструктивна белодробна болест.
- Едновременно приложение с MAO-инхибитори или две седмици след прекратяване на приема им.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фентанил се прилага в лечебни заведения, в които има квалифициран персонал и винаги има на разположение реанимационно оборудване.

Фентанил трябва да се прилага от квалифициран персонал, който има условия за апаратна вентилация.

Както при всички опиоиди, потискането на дишането е дозозависимо 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 има винаги на разположение реанимационно оборудване и наркотични антагонисти. Хипервентилацията по време на анестезия може да промени реакцията на пациента спрямо CO₂, който постоперативно въздейства върху дишането.

Може да се наблюдава поява на мускулна ригидност, която може да засегне и торакалните мускули, но може да бъде избегната чрез използване на бавна интравенозна премедикация с бензодиазепини и прилагане на мускулни релаксанти. Могат да се наблюдават неепилептични (мио)клонични движения. Брадикардия и евентуално спиране на сърдечната дейност могат да се случат, ако на пациента не е приложено антихолинергично средство или когато фентанил не е комбиниран с ваголитични мускулни релаксанти. Брадикардията е обратима след прилагане на атропин.

Опиатите могат да предизвикат хипотония, особено при хиповолемични пациенти. Необходимо е да се предприемат подходящи мерки за поддържане на стабилно артериално налягане. Трябва да се избягва бързото (болусно) инжектиране.

При пациенти на продължителна терапия с опиати или с анамнестични данни за злоупотреба с опиати, е необходимо прилагане на по-високи дози. Зависимост към фентанила, когато се прилага като еднократна доза или определен брой дози в рамките на операция, не се наблюдава. Въпреки това, при повтарящи се приложения на фентанил за по-продължителен период от време може да се развие зависимост, с абстинентен синдром след прекъсването му.

С фентанил може да се злоупотребява, както и при останалите опиоидни аналгетици. Използването на бързи болусни инжекции на опиоиди трябва да се избягва при пациенти с повишено вътречерепно налягане. При такива пациенти бързото намаляване на средното артериално налягане води до намалена мозъчна перфузия.



Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са зависими от наркотици, поради опасността от развитие на тежка респираторна депресия. При пациенти в старческа възраст и при изтощени пациенти е необходимо дозата да се намали. Дозата трябва да се титрира 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

При наличие на спонтанно дишане при деца фентанил се използва интравенозно за анестезия или седирание под наблюдението на квалифициран персонал и наличие на техника за интубация и поддържане на дишането, в случай че се развие мускулна ригидност на гръдния кош или апнея.

Количеството на Na^+ в лекарственият продукт на доза е в прагова стойност ($< 1 \text{ mmol/доза}$).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху фентанил

Лекарства като барбитурати, бензодиазепини, невролептици, халогенни газове и други неселективни депресанти на ЦНС (напр. алкохол) могат да потенцират дихателната депресия на опиоидите. Ако пациентите са приемали такива средства, дозата на фентанил 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 фентанил при интравенозно приложение. Ритонавир (един от най-силните CYP3A4-инхибитори), приет перорално, намалява клирънса на интравенозно приложения фентанил с 2/3; въпреки това пиковите плазмени концентрации след прием на еднократна доза фентанил не се повлияват.

Едновременното използване на силен CYP3A4-инхибитор изисква специални грижи и наблюдение на пациента. Едновременното приложение на флуконазол или вориконазол може да доведе до повишена експозиция на фентанил.

При продължително лечение, с намаляването на дозата на фентанил може да се избегне натрупването му, респ. да се намали риска от продължителна или забавена респираторна депресия.

Предшестващо или едновременно приложение на циметидин може да повиши плазмените нива на фентанил.

Брадикардията, предизвикана от фентанил, може да се задълбочи, когато предварително са приети бета-блокери или едновременно се прилагат периферни миорелаксанти (векуроний) или общи анестетици (халотан).

Ефект на фентанил върху други лекарствени продукти



След приложение на фентанил е необходимо да се намали дозата на другите лекарства, потискащи ЦНС.

Плазмените концентрации на етомидат се увеличават значително (2-3 пъти), когато се комбинира с фентанил. Общият плазмен клирънс и обемът на разпределение на етомидат се намалява 2-3 пъти, без да се променя времето на полуживот.

Едновременното интравенозно приложение на фентанил и мидазолам води до увеличаване на времето на полуживот и намалява плазмения клирънс на мидазолам.

Когато се прилага едновременно с фентанил, дозата на мидазолам трябва да се намали, както и тази на фентанил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни от употребата на фентанил при бременни жени. Фентанил преминава през плацентарната бариера в началото на бременността.

Проучванията при животни са показали известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Потенциалният риск при хората е неизвестен.

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

Кърмене

Фентанил се отделя в кърмата. Следователно, не се препоръчва кърмене за период от 24 часа след прилагане на лекарството.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Фентанил повлиява умствените и физически способности, които се изискват при шофиране и работа с машини, затова тези дейности не се препоръчват в първите 24 часа след прилагането на лекарствения продукт.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на фентанил за интравенозно приложение като анестетик е била оценена при 376 пациенти, които са участвали в 20 клинични проучвания. Въз основа на обобщените данни за безопасност при тези проучвания, най-често съобщаваните нежелани реакции (с честота 5%) са гадене (26,1%), повръщане (18,6%), мускулна ригидност (10,4%), хипотония (8,8%), хипертония (8,8%), брадикардия (6,1%) и седация (5,3%).

Заедно с описаните по-горе, следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при използването на фентанил при клиничните проучвания или при постмаркетинговия опит.

Следната терминология е използвана при класифицирането на нежеланите ефекти по отношение на тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Нарушения на имунната система

С неизвестна честота – свръхчувствителност (като анафилактичен шок, анафилактични реакции, уртикария).

Психични нарушения

Чести – възбуда;

Нечести – еуфория.

Нарушения на нервната система

Чести – дискинезия, седация, виене на свят;

Нечести – главоболие;

С неизвестна честота – гърчове, включително клонични и *grand mal*, ступор, загуба на ориентация, кома, миоклонус.

Нарушения на очите

Чести – нарушено зрение.

Сърдечни нарушения

Чести – брадикардия, тахикардия, аритмия;

С неизвестна честота – сърдечен арест.

Съдови нарушения

Чести – хипотония, хипертония, венозна болка;

Нечести – флебит, нарушено вътресъдово налягане.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести – ларингоспазъм, бронхоспазъм, апнея;

Нечести – хипервентилация, хълцане;

С неизвестна честота – дихателна депресия.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести – гадене, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести – алергичен дерматит;

С неизвестна честота – сърбеж.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести – мускулна ригидност, вкл. на гръдните мускули.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести – студени тръпки, хипотермия.



Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции
Чести – объркване, следоперативни обезболяващи и неврологични усложнения;
Нечести – следоперативно вторично потискане на дишането, възбуда.

Когато заедно с фентанил се използва и невролептик, се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции: студени тръпки, втрисане, възбуда, следоперативни епизоди с халюцинации и екстрапирамидни симптоми.

4.9 Предозиране

Клинични симптоми

Симптомите на предозиране се изразяват с удължаване на фармакологичното му действие. В зависимост от индивидуалната чувствителност най-сериозния ефект е дихателна депресия с различна степен – от брадикардия 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 внимателно наблюдаван. При поява на тежка или персистираща хипотония трябва да се има предвид възможност за контрол чрез подходяща парентерална терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анестетици, опиоидни, АТС код: N01AH01

Фентанил е синтетичен опиат с клинична ефикасност от 50 до 100 пъти по-висока от тази на морфина. Началото на действието му е бързо, а продължителността е кратка. След прилагане на еднократна интравенозна доза от 0,5-1 mg на човек с тегло 70 kg, веднага се постига необходимото състояние на хирургична аналгезия, респираторна депресия, брадикардия и други морфиноподобни ефекти. Продължителността на максимално действие е около 30 минути. Подобно на другите опиоидни аналгетици, фентанил може да предизвика обезболяване, дихателна депресия, повръщане, запек, физическа зависимост, мускулна ригидност, еуфория, миоза, различна степен на седация, в зависимост от дозата и скоростта на въвеждане. Фентанил се различава от морфин не само по краткотрайната си продължителност на действие, но също така и от липсата на повръщане и минималното хипотензивно действие при животни.

5.2 Фармакокинетични свойства



Екскрецията с урината е само 8%.
Свързва се с плазмените протеини в 80%.
Клирънсът (ml/min/kg) е 13 ± 2 .
Обем на разпределение (l/kg) – $4,0 \pm 0,4$.
Терминално време на полуживот – 141 до 853 минути.

5.3 Предклинични данни за безопасност

In vitro фентанил показва мутагенни ефекти в клетъчни култури на бозайници само в цитотоксични концентрации, заедно с метаболитно активиране. Фентанил не показва никакви данни за мутагенност в *in vivo* изследвания при гризачи и бактериални тестове.

Няма дългострочни проучвания при животни за изследване на тумор-формиращ потенциал на фентанил.

Някои тестове при женските плъхове показват понижен фертилитет, както и смърт на ембриона. Тези находки се свързват с майчината токсичност и не влияят пряко върху развиващия се ембрион. Няма доказателства за тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Фенторил инжекционен разтвор не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от безцветно стъкло тип I, с вместимост 2 ml или 5 ml, с маркировка за отваряне на ампулата – точка.



За ампули от 2 ml

10 ампули в блистер от PVC фолио, по 1 или 10 блистера в кутия (10 или 100 ампули), заедно с листовка.

За ампули от 5 ml

5 ампули в блистер от PVC фолио, по 1 или 10 блистера в кутия (5 или 50 ампули), заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2013

