

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СУФЕНТАНИЛ-БЕЛМЕД, 50 мкг/мл, раствор для внутривенного и эпидурального введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

СУФЕНТАНИЛ-БЕЛМЕД, 50 мкг/мл, раствор для внутривенного и эпидурального введения

1 мл раствора содержит *действующее вещество*: суфентанил (в виде суфентанила цитрата) – 0,05 мг (50 мкг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

1 мл раствора содержит 3,54 мг (0,15 ммоль) натрия.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

pH – от 3,5 до 6,0.

Осмоляльность – от 260 мОсм/кг до 320 мОсм/кг (теоретическая осмоляльность – 287 мОсм/кг).

Относительная плотность (при температуре 37 °С) – от 0,950 до 1,050.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и эпидурального введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Суфентанил-Белмед показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца.

Взрослые

Внутривенное введение суфентанила показано в качестве анальгетического компонента смешанной анестезии с применением закиси азота и кислородной смеси, а также в качестве основного анестетика при необходимости интубации трахеи и искусственной вентиляции легких:

- в качестве анальгетического компонента для индукции и поддержания смешанной общей анестезии;
- в качестве анестетика для индукции и поддержания наркоза.

Эпидуральное введение суфентанила показано в качестве адъюванта при эпидуральной анестезии с использованием бупивакаина:

- для обезболивания после общих и ортопедических хирургических вмешательств, операций на органах грудной клетки, кесарева сечения;
- для обезболивания во время родов через естественные родовые пути.

Дети

Внутривенное введение суфентанила в качестве анальгетического компонента для индукции и/или поддержания смешанной общей анестезии показано детям старше 1 месяца.

Эпидуральное введение суфentanila для обезболивания после общих и ортопедических хирургических вмешательств, операций на органах грудной клетки показано детям в возрасте 1 года и старше.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Введение суфentanila должно осуществляться анестезиологом или врачом, имеющим опыт работы с этим препаратом, либо под их контролем.

Эпидуральное введение суфentanila должен выполнять врач, хорошо владеющий техникой эпидурального введения лекарственных препаратов. Перед введением препарата необходимо проверить правильность положения иглы или катетера.

Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от возраста и массы тела пациента и клинической ситуации (диагноза, сопутствующей терапии, типа анестезии, вида и длительности операции). При определении поддерживающих доз препарата следует принимать во внимание эффект начальной дозы.

Для предотвращения развития брадикардии рекомендуется выполнить инъекцию небольшой дозы антихолинергического средства перед индукцией анестезии. Для предотвращения тошноты и рвоты можно применять антиэметические препараты.

Внутривенное введение

Взрослые

- в качестве анальгетического компонента смешанной анестезии, для индукции и поддержания которой используется несколько анестетиков:

Начальная доза — 0,5–2 мкг/кг путем медленной внутривенной струйной инъекции или инфузии в течение 2–10 мин. Продолжительность действия зависит от дозы препарата. Суфentanil в дозе 0,5 мкг/кг действует в течение примерно 50 мин.

Поддерживающая доза — 10–50 мкг (примерно 0,15–0,7 мкг/кг). Вводится внутривенно при появлении признаков уменьшения глубины анестезии.

Перевод пациента на спонтанное дыхание — во время этой фазы дозу препарата следует уменьшать очень медленно.

- в качестве анестетика для индукции и поддержания наркоза:

Начальная доза — 7–20 мкг/кг путем медленной внутривенной струйной инъекции или кратковременной инфузии в течение 2–10 мин.

Поддерживающая доза — 25–50 мкг (примерно 0,36–0,7 мкг/кг). Вводится внутривенно при появлении признаков уменьшения глубины анестезии. Как правило, доза 25–50 мкг является достаточной для поддержания гемодинамической стабильности во время действия анестезии. Поддерживающую дозу суфentanila следует корректировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и ожидаемой продолжительности операции.

Эпидуральное введение

Взрослые

Эпидуральное введение в качестве дополнительного анальгетика в комбинации с бупивакаином:

- обезболивание после общих и ортопедических хирургических вмешательств, операций на органах грудной клетки, кесарева сечения

Во время операции возможно эпидуральное введение нагрузочной дозы – 10-15 мл 0,25% раствора бупивакаина с добавлением 1 мкг суфentanila на каждый мл раствора бупивакаина.

В послеоперационном периоде путем непрерывной эпидуральной инфузии вводят 0,175% раствор бупивакаина с добавлением 1 мкг суфentanila на каждый мл раствора бупивакаина.

Первоначальная скорость инфузии составляет 5 мл в час, затем корректируется индивидуально в диапазоне 4–14 мл в час.

По потребности пациента дополнительно струйно вводят 2 мл раствора. Рекомендуется соблюдать интервал не менее 20 мин между повторными введениями анестетика.

- обезболивание во время родов через естественные родовые пути

Эпидуральное введение 10 мкг суфентанила в дополнение к 0,125–0,25% раствору бупивакаина позволяет обеспечить более длительное обезболивание и повысить его качество. Оптимальный объем инъекции составляет 10 мл. Для того, чтобы обеспечить равномерное смешивание растворов, сначала следует отбирать суфентанил, затем бупивакаин. При необходимости можно добавить 0,9% раствор NaCl до оптимального объема в 10 мл.

В случае необходимости возможно выполнение еще двух инъекций. Суммарная доза суфентанила не должна превышать 30 мкг.

Особые группы пациентов

Пациентам с такими нарушениями, как декомпенсированный гипотиреоз, заболевания легких, в особенности снижение жизненной емкости легких, избыточная масса тела и алкоголизм, может потребоваться коррекция суммарной дозы препарата. Рекомендуется более длительное наблюдение за состоянием этих пациентов после операции.

Пациенты пожилого возраста

Как правило, пожилым и ослабленным пациентам требуются более низкие дозы. Длительность периода полувыведения суфентанила у пожилых людей не изменяется, однако повышен риск сердечно-сосудистых нарушений.

Пациенты с нарушением функции печени или почек

У пациентов с нарушением функции печени или почек возможно замедление выведения суфентанила. При необходимости следует уменьшить дозу препарата.

Пациенты, длительно применяющие опиоиды, и пациенты с зависимостью от опиоидов

Пациентам, получающим терапию опиоидами в течение длительного времени, а также пациентам с зависимостью от опиоидов в анамнезе могут потребоваться более высокие дозы суфентанила.

Дети

Внутривенное введение

Дети старше 1 месяца

Ввиду значительной вариабельности фармакокинетических параметров у новорожденных дать рекомендации по режиму дозирования суфентанила в этой возрастной группе невозможно (см. разделы 4.4 и 5.2).

При отсутствии противопоказаний перед введением любых доз суфентанила рекомендуется премедикация антихолинэргическим средством, таким как атропин.

Индукция анестезии

0,2–0,5 мкг/кг суфентанила вводят путем медленной струйной инъекции в течение 30 или более секунд в комбинации с препаратом, применяемым для индукции анестезии. При выполнении обширных хирургических вмешательств (например, на сердце) доза суфентанила может быть увеличена до 1 мкг/кг.

Поддержание анестезии у пациентов, находящихся на ИВЛ

Суфентанил может применяться в качестве компонента смешанной анестезии. Доза суфентанила зависит от доз других применяемых анестетиков, вида и продолжительности операции. Начальная доза составляет 0,3–2 мкг/кг и вводится путем медленной струйной инъекции в течение 30 или более секунд. При необходимости вводят поддерживающие дозы суфентанила - 0,1–1 мкг/кг струйно, вплоть до максимальной суммарной дозы 5 мкг/кг, применяемой в кардиохирургии.

Поддерживающую дозу суфентанила следует корректировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и ожидаемой продолжительности операции. Ввиду более быстрого клиренса суфентанила у детей в этой группе пациентов может потребоваться применение более высоких доз препарата либо сокращение интервалов между его введением.

Болюсное введение суфентанила в качестве основного анестетика не обеспечивало достаточной глубины наркоза и требовало применения дополнительных анестетиков.

Эпидуральное введение

Эпидуральное введение суфентанила детям должно выполняться только анестезиологом, который обладает навыками проведения эпидуральной анестезии у детей и купирования дыхательной недостаточности, вызываемой опиоидами. Необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием, в том числе для обеспечения проходимости дыхательных путей, и антагонистами опиоидов.

У пациентов детского возраста в течение как минимум 2 часов после эпидурального введения суфентанила необходимо контролировать появление признаков дыхательной недостаточности.

Имеются лишь ограниченные данные об эпидуральном введении суфентанила детям.

Дети старше 1 года

Однократное струйное введение 0,25–0,75 мкг/кг суфентанила во время операции оказывает анальгетический эффект продолжительностью от 1 до 12 часов. Длительность эффективной анальгезии зависит от вида хирургического вмешательства и одновременного эпидурального введения амидного местного анестетика.

Дети младше 1 года

Эффективность и безопасность применения суфентанила у детей младше 1 года на данный момент не установлены (см. разделы 4.4 и 5.1).

Имеющиеся на сегодняшний день данные о применении суфентанила у детей в возрасте старше 3 месяцев приведены в разделе 5.1, однако рекомендации по режиму дозирования дать невозможно.

Данные о применении суфентанила у новорожденных и детей младше 3 месяцев отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенного или эпидурального применения.

Длительность применения определяется продолжительностью операции.

Возможно как однократное, так и многократное введение суфентанила.

Следует избегать быстрого струйного введения препарата. При применении суфентанила в комбинации с седативными средствами для каждого препарата следует использовать отдельный шприц.

Длительность эпидурального введения суфентанила зависит от клинического течения. Данные о применении суфентанила в течение более чем 5 суток после операции ограничены.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к суфентанилу, другим морфиномиметикам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- заболевания, при которых необходимо избегать угнетения дыхательного центра;
- острая печеночная порфирия;

- одновременное применение ингибиторов МАО или применение ингибиторов МАО в течение предшествующих 14 дней (см. раздел 4.5);
- одновременное применение смешанных агонистов-антагонистов морфина, таких как налбуфин, бупренорфин, пентазоцин;
- внутривенное введение во время родов или до пересечения пуповины при кесаревом сечении противопоказано, поскольку может привести к угнетению функции дыхания у новорожденного. В то же время эпидуральное введение суфentanила в дозах до 30 мкг не оказывает влияния на состояние матери и новорожденного (см. раздел 4.6);
- сильное кровотечение или шок;
- сепсис;
- инфекция в месте введения препарата;
- нарушения гемостаза, такие как тромбоцитопения или коагулопатии;
- одновременное применение антикоагулянтов или других лекарственных препаратов либо иные состояния, при которых противопоказано эпидуральное введение.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Как и другие сильные опиоиды, суфentanил может вызывать дозозависимое угнетение функции дыхания, которое можно купировать введением специфического антагониста (наллоксона). В некоторых случаях может потребоваться повторное введение налоксона, поскольку угнетение функции дыхания может продолжаться дольше, чем действует антагонист опиоидных рецепторов. Глубокая анальгезия сопровождается выраженным угнетением функции дыхания, которое может продолжаться и в послеоперационном периоде и даже возникать повторно, если суфentanил вводили внутривенно. По этой причине следует тщательно контролировать состояние пациентов. Необходимо располагать подходящим реанимационным оборудованием и антагонистами опиоидов. Гипервентиляция во время анестезии может вызывать изменение реакции на CO₂ и тем самым влиять на дыхание в послеоперационном периоде.

Одновременное применение суфentanила с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС), включая алкоголь, может привести к глубокому седативному эффекту, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное назначение опиоидного анальгетика и бензодиазепинов или других препаратов, угнетающих ЦНС, возможно только в случае крайней необходимости у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения не применимы. При необходимости одновременного применения суфentanила и седативных препаратов следует использовать минимальную эффективную дозу и максимально сократить длительность применения.

Следует тщательно отслеживать появление у пациентов признаков дыхательной недостаточности и седации. В связи с этим рекомендуется проинформировать об этих симптомах пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними (см. раздел 4.5).

Внутривенное введение суфentanила следует применять только у интубированных пациентов, которым проводится искусственная вентиляция легких.

На фоне применения суфentanила возможно развитие неэпилептической миоклонии.

При эпидуральном введении суфentanила следует соблюдать осторожность в случае развития дыхательной недостаточности, угнетения функции дыхания или дистресс-синдрома плода. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента в течение не менее чем 1 часа после введения каждой дозы препарата ввиду возможного развития ранней дыхательной недостаточности.

Следует избегать быстрого струйного введения суфentanила пациентам с

нарушенной податливостью тканей головного мозга. У таких пациентов транзитное снижение среднего артериального давления может сопровождаться кратковременным снижением перфузионного давления.

Рекомендуется снизить дозу препарата для пожилых и ослабленных пациентов. Опиоиды следует с осторожностью назначать пациентам с такими нарушениями, как декомпенсированный гипотирозидизм, заболевания легких, в особенности снижение жизненной емкости легких, алкоголизм, нарушение функции печени или почек. Рекомендуется более длительное наблюдение за состоянием этих пациентов после операции.

При применении суфentanила возможно развитие ригидности мышц, в том числе дыхательной мускулатуры. Для предотвращения развития этой реакции следует соблюдать следующие меры предосторожности: медленное внутривенное введение суфentanила (при низких дозах соблюдение этой меры, как правило, является достаточным), премедикация бензодиазепинами и использование миорелаксантов. Введение недостаточной дозы антихолинергического средства или применение суфentanила в комбинации с неваголитическими миорелаксантами может приводить к развитию брадикардии и даже к остановке сердца. Для устранения брадикардии можно использовать атропин.

Тахикардия, вызываемая введением панкурония, может преобладать над замедлением сердечного ритма на фоне применения суфentanила.

Опиоиды могут вызывать гипотензию, в особенности у пациентов с гиповолемией. Следует принимать меры для поддержания стабильного артериального давления.

Физическая зависимость и толерантность

Поскольку суфentanил обладает морфиномиметическими свойствами, его применение может приводить к физической и психологической зависимости. При использовании суфentanила только как анестетика во время операции физическая зависимость не развивается. При длительном введении суфentanила в отделении интенсивной терапии возможно возникновение физической зависимости.

Риск развития зависимости повышается у пациентов с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (включая алкогольные расстройства) у тех, кто в настоящее время употребляет табак, или у пациентов с другими психическими расстройствами в личном или семейном анамнезе (например, глубокая депрессия, тревожность, расстройства личности). Пациентам потребуется наблюдение на предмет выявления признаков склонности к употреблению наркотиков (например, слишком ранних просьб о дозаправке), что включает в себя анализ сопутствующих опиоидов и психоактивных препаратов (таких как бензодиазепины). Пациентам с признаками и симптомами зависимости следует рассмотреть возможность консультации с наркологом.

Прекращение лечения и синдром отмены

Развитие синдрома отмены возможно, если длительность применения препарата составила более 1 недели, и вероятно, если препарат применялся более 2 недель. Следует соблюдать следующие рекомендации:

- Доза суфentanила не должна быть выше, чем необходимо.
- Уменьшать дозу препарата следует постепенно в течение нескольких дней.
- При необходимости для купирования синдрома отмены назначают клонидин.

О симптомах, возникающих после отмены суфentanила, нечасто сообщалось при резком прекращении приема препарата. Сообщалось, что повторное введение и уменьшение продолжительности инфузии имело благоприятный эффект. У пациентов с искусственной вентиляцией легких в отделении интенсивной терапии не рекомендуется проводить курс лечения суфentanилом продолжительностью более 3 дней.

Пациентам, получающим терапию опиоидами в течение длительного времени, а

также пациентам с зависимостью от опиоидов в анамнезе могут потребоваться более высокие дозы суфентанила.

Нарушения дыхания, связанные со сном

Опиоиды могут вызвать нарушения дыхания, связанные со сном, включая центральное апноэ сна (ЦАС) и ночную гипоксемию. Употребление опиоидов увеличивает риск развития ЦАС в зависимости от дозы. Пациентам с ЦАС следует рассмотреть возможность снижения дозы.

Передозировка

С увеличением дозы опиоидов возрастает риск передозировки. Опиоиды не следует использовать в течение длительного периода времени, за исключением тех случаев, когда другие лекарственные препараты не купируют боль.

Опиоид-индуцированная гипералгезия

Применение опиоидных анальгетиков связано с риском развития индуцированной опиоидами гипералгезии (опиоид-индуцированная гипералгезия). Чаще данное состояние возникает при длительном применении опиоидных анальгетиков и/или в высоких дозах, диагностика гипералгезии затруднена, что может привести к повышению дозы опиоидов, таким образом, увеличивая риск угнетения дыхания.

Эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

Суфентанил, как агонист μ -опиоидных рецепторов, может замедлять перистальтику желудочно-кишечного тракта. Поэтому суфентанил следует применять с осторожностью у пациентов с риском кишечной непроходимости. Суфентанил, как агонист μ -опиоидных рецепторов, может вызывать спазм сфинктера Одди. Поэтому суфентанил следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями желчевыводящих путей, включая острый панкреатит.

Дети

Как и в случае с другими опиоидами, у новорожденных детей значительно повышен риск развития дыхательной недостаточности на фоне применения суфентанила. Имеются лишь ограниченные данные о внутривенном применении суфентанила у младенцев. Ввиду значительной вариабельности фармакокинетических показателей у новорожденных существует риск введения слишком низкой или слишком высокой дозы препарата (см. разделы 4.2 и 5.2). Эффективность и безопасность эпидурального введения суфентанила детям младше 1 года на сегодняшний день не установлена (см. разделы 4.2 и 5.1). По этой причине перед применением суфентанила у новорожденных и младенцев необходимо тщательно оценить соотношение пользы и риска.

Вспомогательные вещества

Препарат Суфентанил содержит 3,54 мг (0,15 ммоль) натрия в 1 мл раствора. При необходимости введения 6,5 мл препарата и более (что соответствует 1 ммоль натрия и более) это следует учитывать для пациентов, находящихся на диете с ограничением поступления натрия.

Применение суфентанила может привести к положительному результату допинг-контроля. Использование суфентанила в качестве допинга опасно для здоровья.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Седативные средства, такие как бензодиазепины

Одновременное применение опиоидов и седативных средств, таких как бензодиазепины, повышает риск развития седации, дыхательной недостаточности, комы и летального исхода, поскольку препараты обеих групп оказывают аддитивный угнетающий эффект на ЦНС. Следует ограничить дозу и продолжительность одновременного применения препаратов (см. раздел 4.4). Одновременное применение суфентанила и бензодиазепинов может вызывать

снижение артериального давления.

Габапентины

Одновременное применение опиоидов и габапентинов (габапентина и прегабалина) увеличивает риск передозировки опиоидами, угнетения дыхательной системы и летального исхода.

Другие препараты, угнетающие ЦНС

Такие препараты, как барбитураты, опиоиды, нейролептики, общие анестетики и другие вещества, оказывающие неизбирательное подавляющее действие на ЦНС (например, алкоголь), могут потенцировать угнетающее влияние наркотических анальгетиков на функцию дыхания.

Если пациенты получили препарат, угнетающий ЦНС, следует снизить дозу суфентанила. Одновременное применение этих препаратов и суфентанила у пациентов, находящихся на спонтанном дыхании, может повышать риск дыхательной недостаточности, выраженной седации, комы и летального исхода.

Другие лекарственные препараты

После введения суфентанила следует снизить дозу других препаратов, оказывающих угнетающее воздействие на ЦНС. Это особенно важно после операции, поскольку глубокая анальгезия сопровождается выраженным угнетением функции дыхания, которое может продолжаться и в послеоперационном периоде и даже возникать повторно. Применение в течение этого периода препаратов, угнетающих ЦНС, таких как бензодиазепины, может привести к непропорциональному увеличению риска дыхательной недостаточности (см. выше).

Ингибиторы цитохрома P450-3A4 (CYP3A4)

В организме человека суфентанил метаболизируется преимущественно цитохромом P450-3A4. Несмотря на то, что в исследованиях *in vivo* эритромицин (известный ингибитор цитохрома P450-3A4) не оказывал влияния на активность суфентанила, результаты исследований *in vitro* указывают на возможное ингибирование метаболизма суфентанила другими сильными ингибиторами цитохрома P450-3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир.

Это может увеличивать риск длительной или поздней дыхательной недостаточности. Одновременное применение таких препаратов требует особенного тщательного наблюдения за состоянием пациента, в частности, может потребовать снизить дозу суфентанила.

Одновременное применение суфентанила и закиси азота может приводить к снижению артериального давления, уменьшению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ингибиторы MAO)

Следует прекратить применение ингибиторов MAO за две недели до операции или введения суфентанила.

Серотонинергические средства

Одновременное применение суфентанила и других серотонинергических средств, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), может повысить риск развития угрожающего жизни серотонинового синдрома.

Одновременное применение суфентанила и векурония или суксаметония может вызывать брадикардию, особенно при уже сниженной частоте сердечных сокращений (например, на фоне терапии антагонистами кальция или бета-блокаторами). В таких случаях рекомендуется снизить дозу одного или обоих препаратов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность внутривенного введения суфентанила во время беременности у человека не установлена, однако в исследованиях на животных тератогенного действия не наблюдалось. Суфентанил быстро проникает через человеческую плаценту, при этом его концентрация линейно возрастает по мере увеличения концентрации в крови матери. Отношение концентрации суфентанила в пуповинной венозной крови к его концентрации в венозной крови матери равно 0,81. Как и в случае с другими препаратами, перед применением суфентанила необходимо оценить соотношение пользы и риска.

Контролируемые клинические исследования показали, что эпидуральное введение во время родов до 30 мкг суфентанила в комбинации с бупивакаином не оказывает влияния на мать и новорожденного. Тем не менее, внутривенное введение суфентанила во время родов противопоказано (см. раздел 4.3). Суфентанил проникает через плаценту. После эпидурального введения суфентанила в суммарной дозе до 30 мкг, его средняя концентрация в пупочной вене составляла 0,016 нг/мл. Необходимо иметь в наличии антидот для ребенка.

Кормление грудью

Суфентанил выделяется с грудным молоком.

Следует соблюдать осторожность при применении суфентанила у кормящих женщин. Грудное вскармливание можно возобновить через 24 часа после последнего применения суфентанила.

Фертильность

Клинических данных о влиянии суфентанила на фертильность нет. Исследования на крысах показали снижение фертильности и увеличение смертности эмбрионов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о необходимости воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами в течение определенного периода (не менее 24 часов) после введения суфентанила. Не следует отпускать пациентов домой без сопровождения. Рекомендуется воздержаться от употребления алкоголя.

4.8 Нежелательные реакции

Безопасность применения суфентанила была оценена по данным 650 пациентов, принимавших участие в 6 клинических исследованиях. Из них 78 пациентов участвовали в 2 клинических исследованиях, в которых суфентанил вводили внутривенно для индукции и поддержания анестезии при массивных хирургических вмешательствах (аортокоронарное шунтирование или операции на сердце). Остальные 572 пациента участвовали в 4 исследованиях, в которых суфентанил вводили эпидурально для обезболивания в послеоперационном периоде или в дополнение к бупивакаину во время родов. Для оценки безопасности использованы данные пациентов, получивших хотя бы одну дозу суфентанила. Согласно объединенной оценке данных всех этих исследований наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными реакциями были седация (19,5%), зуд (15,2%), тошнота (9,8%) и рвота (5,7%).

В таблице ниже приведены нежелательные реакции, выявленные как в ходе клинических исследований (включая перечисленные выше), так и в период пострегистрационного наблюдения. Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Системно-органый класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	ринит	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	гиперчувствительность	нечасто
	анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции	частота неизвестна
Психические нарушения	апатия, беспокойство	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	седация	очень часто
	тремор новорожденных, головокружение, головная боль	часто
	движение мышц во время операции, атаксия, неонатальная дискинезия, дистония, гиперрефлексия, гипертонус, неонатальная гипокинезия, сонливость	нечасто
	тонико-клонические движения (непроизвольные сокращения мышц), эйфория, головокружение, кома, судороги	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	расстройства зрения	нечасто
	миоз	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	тахикардия	часто
	атриовентрикулярная блокада, цианоз, брадикардия, аритмия, изменения на ЭКГ, асистолия	нечасто
	остановка сердца	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	гипертензия, гипотензия, бледность	часто
	шок	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	неонатальный цианоз	часто
	бронхоспазм, гиповентиляция, дисфония, кашель, икота, респираторные заболевания	нечасто
	остановка дыхания, апноэ, дыхательная недостаточность, отек легких, ларингоспазм	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	зуд	очень часто
	изменение цвета кожи	часто
	аллергический дерматит, гипергидроз, сыпь, сыпь у новорожденного, сухость кожи	нечасто
	эритема	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной,	подергивание мышц	часто
	боль в спине, неонатальный гипотонус,	нечасто

скелетной и соединительной ткани	ригидность скелетной мускулатуры (в том числе грудной стенки)	
	спазм мышц	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	задержка мочи, недержание мочи	часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка	часто
	озноб, гипотермия, пониженная температура тела, повышенная температура тела, реакции в месте введения, боль в месте введения, боль	нечасто

Дети и подростки

Ожидается, что частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у детей не отличаются от таковых у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Передозировка суфентанила проявляется усилением его фармакологического эффекта. В клинической картине передозировки преобладает угнетение функции дыхания, тяжесть которого может варьировать в зависимости от индивидуальной чувствительности от брадипноэ до апноэ. Ввиду фармакологических свойств суфентанила угнетение функции дыхания может наблюдаться даже при применении препарата в терапевтических дозах (>0,3 мкг/кг внутривенно). Перед введением суфентанила следует подготовить все необходимое для устранения данных симптомов.

Лечение

В случае развития гиповентиляции или апноэ необходимо обеспечить подачу кислорода и вспомогательную или искусственную вентиляцию легких. При необходимости для устранения дыхательной недостаточности вводят специфический антагонист опиоидных рецепторов (например, налоксон), что не отменяет необходимости проведения срочных мероприятий. Угнетение функции дыхания может продолжаться дольше, чем действует антагонист опиоидных рецепторов, поэтому может потребоваться ввести его повторно.

В том случае если дыхательная недостаточность сопровождается мышечной ригидностью, для обеспечения возможности проведения вспомогательной или

искусственной вентиляции легких может потребоваться введение периферического мышечного блокатора.

Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, поддерживать нормальную температуру тела и достаточное поступление жидкости. В случае выраженной или длительно сохраняющейся гипотензии следует проверить наличие у пациента гиповолемии и при необходимости восполнить ее парентеральным введением жидкости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Общие анестетики. Опиоидные анальгетики. Суфентанил.

Код АТХ: N01AN03.

Механизм действия

Суфентанил представляет собой очень сильный опиоидный анальгетик, специфический агонист μ -опиоидных рецепторов, аффинность которого к рецепторам этого типа в 7–10 раз выше, чем у фентанила. Суфентанил оказывает во много раз более сильное анальгетическое действие, чем фентанил, при этом обеспечивая гемодинамическую стабильность и хорошее снабжение миокарда кислородом. Максимальный эффект наблюдается через несколько минут после внутривенного введения.

Фармакодинамические эффекты

По данным исследований фармакодинамики, стабильность сердечно-сосудистых показателей и ЭЭГ-паттерны при применении суфентанила и фентанила были схожими. Суфентанил не оказывал иммунодепрессивного или гемолитического действия и не стимулировал высвобождение гистамина. Подобно другим опиоидам, суфентанил может вызывать брадикардию, воздействуя на центральные ядра блуждающего нерва. Суфентанил лишь частично уменьшает либо вовсе не снижает частоту сердечных сокращений, которая возрастает после введения панкурония.

Клиническая эффективность и безопасность

Суфентанил обладает высоким терапевтическим индексом (LD_{50}/ED_{50} для минимальной степени анальгезии): у крыс он равен 25211, что выше, чем терапевтический индекс фентанила (277) и морфина (69,5). Ограниченное накопление и быстрое выведение суфентанила обуславливают быстрое восстановление сознания после анестезии. Глубина анальгезии зависит от дозы препарата и может быть скорректирована в соответствии с уровнем боли во время операции.

Некоторые эффекты суфентанила (в частности, угнетение функции дыхания) можно устранить введением антагонистов, таких как налоксон.

Дети и подростки

После эпидурального введения суфентанила в дозе 0,75 мкг/кг 15 детям в возрасте от 4 до 12 лет начало действия препарата было отмечено в среднем через $3,0 \pm 0,3$ мин, а длительность анальгезии составила 198 ± 19 мин.

Эпидуральное введение суфентанила для обезболивания в послеоперационном периоде применялось лишь у небольшого числа детей в возрасте от 3 месяцев до 1 года. Препарат вводили однократно струйно в дозе 0,25–0,75 мкг/кг.

У детей старше 3 месяцев эпидуральное струйное введение 0,1 мкг/кг суфентанила и последующая эпидуральная инфузия со скоростью 0,03–0,3 мкг/кг/ч в сочетании с амидным местным анестетиком обеспечивали адекватный уровень анальгезии в

течение 72 часов после операции в суббумбиликальной области.

5.2 Фармакокинетические свойства

В исследованиях, в которых суфентанил вводили внутривенно в дозах 250–1500 мкг и отбирали пробы крови на протяжении длительного периода, были получены следующие результаты.

Абсорбция

Скорость снижения плазменной концентрации суфентанила с терапевтической до субтерапевтической в большей степени определяется его периодом полураспределения, чем периодом полувыведения.

После *эпидурального введения* 3–30 мкг суфентанила максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 10 мин, при этом она в 4–6 раз ниже, чем после внутривенного введения. Добавление адреналина (50–75 мкг) снижает начальную скорость всасывания суфентанила на 25–50%.

Распределение

Период полураспределения составил 2,3–4,5 мин и 35–73 мин, объем распределения в центральном компартменте — 14,2 л, объем распределения в равновесном состоянии — 344 л. Степень связывания суфентанила с белками плазмы крови составляет 92,5%.

После *эпидурального введения* 3–30 мкг суфентанила здоровым добровольцам и роженицам в плазме крови была обнаружена очень низкая его концентрация. Суфентанил также был обнаружен в пуповинной крови.

Биотрансформация

Суфентанил метаболизируется в основном в печени и тонком кишечнике. Почти 80% введенной дозы препарата выводится в течение 24 часов, из них только 2% в форме неизмененного вещества.

Элиминация

Период полувыведения — 784 (656–938) мин, клиренс — 917 мл/мин. Ввиду пределов чувствительности метода период полувыведения суфентанила после введения в дозе 250 мкг был значительно короче (240 мин), чем после введения в дозах 500–1500 мкг (10–16 ч).

В изученном диапазоне доз фармакокинетика суфентанила носила линейный характер.

Дети

Имеются лишь ограниченные данные о фармакокинетике суфентанила у детей.

Внутривенное введение

Степень связывания суфентанила с белками плазмы крови у детей ниже, чем у взрослых, и увеличивается с возрастом. У новорожденных с плазменными белками связано около 80,5% суфентанила, у младенцев — 88,5%, у детей — 91,9%, у взрослых — 92,5%.

После внутривенного струйного введения 10–15 мкг/кг суфентанила детям при выполнении кардиохирургического вмешательства его фармакокинетика носила трехфазный характер, как и у взрослых (см. таблицу 1). Клиренс в перерасчете на массу тела был выше у младенцев и детей, чем у подростков, у которых он был сопоставим с клиренсом у взрослых. У новорожденных клиренс был значительно ниже и характеризовался высокой вариабельностью (от 1,2 до 8,8 мл/мин/кг и одно выпадающее значение — 21,4 мл/мин). Для новорожденных также характерны большой объем распределения в равновесном состоянии и более длинный период полувыведения. Различия в фармакодинамике суфентанила, обусловленные различиями в фармакокинетике, могут быть более выраженными, если принять во внимание долю свободного суфентанила.

Таблица 1. Средние значения фармакокинетических параметров суфентанила у детей (n=28) после однократного внутривенного струйного введения в дозе 10–15 мкг/кг

Возрастная группа	Количество	V_{dss} (л/кг) *	$t_{1/2\beta}$ (мин) *	CL (мл/кг/мин) *
Новорожденные (от 0 до 30 дней)	9	4,15 (1,01)	737 (346)	6,7 (6,1)
Младенцы (от 1 до 23 месяцев)	7	3,09 (0,95)	214 (41)	18,1 (2,8)
Дети (от 3 до 11 лет)	7	2,73 (0,50)	140 (30)	16,9 (3,2)
Подростки (от 13 до 18 лет)	5	2,75 (0,53)	209 (23)	13,1 (3,6)

* - данные представлены как среднее значение (\pm стандартное отклонение); V_{dss} - объем распределения в равновесном состоянии; $t_{1/2\beta}$ - период полувыведения; CL - клиренс в перерасчете на массу тела.

Эпидуральное введение

Через 30, 60, 120 и 240 мин после эпидурального введения 0,75 мкг/кг суфентанила 15 детям в возрасте от 4 до 12 лет его концентрация в плазме крови составляла от $0,08 \pm 0,01$ нг/мл до $0,10 \pm 0,01$ нг/мл.

У 6 детей в возрасте от 5 до 12 лет после струйной инъекции 0,6 мкг/кг суфентанила и последующей непрерывной инфузии суфентанила со скоростью 0,08 мкг/кг/ч и бупивакаина со скоростью 0,2 мг/кг/ч в течение 48 часов максимальная концентрация была достигнута примерно через 20 минут после инъекции и варьировала от уровня ниже предела чувствительности аналитического метода ($<0,02$ нг/мл) до 0,074 нг/мл.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях на крысах и кроликах суфентанил оказывал влияние на репродуктивную функцию (снижение фертильности, эмбриотоксическое действие, фетотоксическое действие, неонатальная смертность) только при введении в дозах, токсичных для организма матери (в 2,5 раза выше дозы, рекомендуемой для применения у человека, в течение 10–30 дней). Тератогенного действия не было выявлено.

Долгосрочные исследования канцерогенного потенциала суфентанила не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид
 Кислоты лимонной моногидрат
 Вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Суфентанила цитрат физически не совместим с диазепамом, лоразепамом, фенобарбиталом натрия, фенитоином натрия и тиопенталом натрия.

6.3 Срок годности

2 года.

Срок годности после вскрытия упаковки

Препарат следует использовать сразу после вскрытия ампулы.

Срок годности раствора после разведения

Химическая и физическая стабильность растворов препарата после разведения (см. раздел 6.6) подтверждена в течение 72 ч при температуре 20–25 °С.

С микробиологической точки зрения раствор лекарственного препарата следует использовать незамедлительно. Если приготовленный раствор не использован незамедлительно, то срок и условия хранения являются ответственностью пользователя. Срок хранения обычно не превышает 24 ч при температуре 2–8 °С, за исключением случаев, когда разведение произведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после вскрытия лекарственного препарата см. в подразделе 6.3 настоящего раздела.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1 мл в ампулы. На ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну или две контурные упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается упаковка ампул со скарификатором ампульным.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Перед введением препарата необходимо убедиться в отсутствии механических включений в растворе, повреждений упаковки либо других видимых признаков порчи, при обнаружении которых препарат отбраковывают.

Суфентанил можно вводить вместе с раствором Рингер-лактат, 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы для инфузий. Эпидурально препарат можно вводить вместе с 0,9% раствором натрия хлорида и/или раствором бупивакаина.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА