ЛП-005682 от 30.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Инстанил®

Регистрационный номер: ЛП-005682

Торговое наименование: Инстанил®

МНН: Фентанил

Лекарственная форма: спрей назальный дозированный

Состав

Одна доза спрея назального (100 мкл) содержит:

Дозировка 50 мкг/доза:

Действующее вещество: фентанила цитрат – 78,50 мкг (эквивалентно фентанилу 50,0 мкг).

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата дигидрат, динатрия фосфата дигидрат, вода очищенная.

Дозировка 100 мкг/доза:

Действующее вещество: фентанила цитрат – 157,0 мкг (эквивалентно фентанилу 100,0 мкг).

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата дигидрат, динатрия фосфата дигидрат, вода очищенная.

Дозировка 200 мкг/доза:

Действующее вещество: фентанила цитрат – 314,0 мкг (эквивалентно фентанилу 200,0 мкг).

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата дигидрат, динатрия фосфата дигидрат, вода очищенная.

Описание

Бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Анальгезирующее наркотическое средство. Относится к Списку II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ.

Код АТХ: N02AB03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Фентанил является опиоидным анальгетиком, взаимодействующим как агонист с опиатными рецепторами (преимущественно μ-рецепторами), обладает низкой аффинностью к опиатным δ- и к-рецепторам. Основным терапевтическим эффектом фентанила является обезболивание. Вторичными фармакологическими эффектами являются угнетение дыхания, брадикардия, гипотермия, запор, миоз, физическая зависимость и эйфория.

Клиническая безопасность и эффективность

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Инстанил® (50, 100 и 200 мкг/доза) оценивали в двух рандомизированных, двойных слепых, перекрестных, плацебо-контролируемых опорных исследованиях с участием 279 толерантных к опиоидам взрослых пациентов (в возрасте 32–86 лет) с онкологическими заболеваниями, страдающих прорывной болью (ПБ). У пациентов было в среднем от 1 до 4 эпизодов ПБ в сутки на фоне поддерживающей опиоидной терапии. Пациенты второго опорного исследования ранее участвовали в фармакокинетическом исследовании лекарственного препарата Инстанил® или в первом опорном исследовании.

Клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность препарата Инстанил®. Не было установлено четкой корреляции между дозами опиоидов поддерживающей терапии и дозами лекарственного препарата Инстанил®, однако, во втором опорном исследовании у пациентов, получавших низкие дозы опиоидов поддерживающей терапии, наблюдалась тенденция к эффективному купированию боли с помощью более низкой дозы препарата Инстанил® по сравнению с пациентами, принимавшими более высокие дозы опиоидов поддерживающей терапии. Это наблюдение было наиболее отчетливым для пациентов, получавших Инстанил®, 50 мкг/доза.

В клинических исследованиях у пациентов с онкологическими заболеваниями чаще всего применялись дозировки 100 и 200 мкг/доза, однако, для пациентов следует подбирать оптимальную дозу препарата Инстанил® для лечения ПБ на фоне онкологических заболеваний (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Все три дозировки препарата Инстанил® продемонстрировали статистически значимую ($p < 0,001$) более высокую разницу интенсивности боли через 10 минут (PID_{10}) после применения по сравнению с плацебо. Кроме того, препарат Инстанил® значительно превосходил плацебо по купированию ПБ через 10, 20, 40 и 60 минут после введения. По результатам оценки суммарной разницы интенсивности боли через 60 минут после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

применения ($SPID_{0-60}$) все дозировки препарата Инстанил® продемонстрировали значительно более высокие средние значения $SPID_{0-60}$ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), что подтверждает лучшее купирование боли препаратом Инстанил® в течение 60 минут по сравнению с плацебо.

Безопасность и эффективность Инстанила® оценивали у пациентов, принимавших препарат в начале эпизода прорывной боли. Инстанил® не следует использовать превентивно.

Клинический опыт применения препарата Инстанил® у пациентов, получающих фоновое лечение опиоидами в количестве, эквивалентном ≥ 500 мг/сут. морфина или ≥ 200 мкг/ч трансдермального фентанила, ограничен.

Дозы препарата Инстанил® выше 400 мкг в клинических исследованиях не изучались.

Опиоиды могут влиять на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и - гонадную системы. Могут наблюдаться некоторые изменения, которые включают повышение сывороточного пролактина и снижение плазменного кортизола и тестостерона. Клинические признаки и симптомы могут проявляться этими гормональными изменениями.

Фармакокинетика

Линейность дозы

Фентанил обладает линейной кинетикой. У здоровых исследуемых линейность была показана для доз от 50 мкг до 400 мкг фентанила в форме назального спрея.

Исследование лекарственных взаимодействий было проведено с местным деконгестантом (оксиметазолином). Пациенты с аллергическим ринитом применяли назальный спрей оксиметазолина за один час до использования препарата Инстанил®. При сравнении показателей в группе с предварительным введением оксиметазолина и группе без предварительного введения оксиметазолина достигались сравнимые значения биодоступности (AUC) фентанила, хотя в присутствии оксиметазолина C_{max} фентанила снижалась, а T_{max} удлинялась в два раза. Суммарные системные уровни фентанила у пациентов с аллергическим ринитом, не получавших ранее назальных вазоконстрикторов, сравнимы с таковыми у здоровых людей. Совместного использования с назальными вазоконстрикторами следует избегать (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Всасывание

Фентанил является высоколипофильным веществом. Кинетика распределения фентанила описывается трехкамерной моделью. Данные, полученные на животных, показывают, что после абсорбции фентанил быстро распределяется в головном мозге, сердце, легких, почках и селезенке, после чего следует более медленное распределение по мышцам и жировой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

ткани. Фентанил связывается с белками плазмы крови приблизительно на 80 %. Абсолютная биодоступность фентанила в форме назального спрея составляет примерно 89 %.

Согласно клиническим данным, фентанил очень быстро всасывается через слизистую оболочку носа. Введение одной дозы препарата Инстанил® в диапазоне от 50 мкг до 200 мкг фентанила на одну дозу онкологическим пациентам с толерантностью к опиоидным средствам приводит к быстрому достижению уровней C_{max} от 0,35 до 1,2 нг/мл. Соответствующее среднее значение T_{max} составляло 12-15 минут. Вместе с тем у здоровых добровольцев в исследовании зависимости системных уровней от вводимой дозы, наблюдались более высокие значения T_{max}.

Распределение

После внутривенного введения фентанила изначальный период полураспределения составляет около 6 минут, сходный период полураспределения наблюдается после введения препарата Инстанил®. Период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата Инстанил® у онкологических пациентов составляет приблизительно от 3 до 4 часов.

Метаболизм

Фентанил метаболизируется преимущественно в печени с помощью ферментов CYP3A4. Основной метаболит, норфетанил, неактивен.

Выведение

Около 75% фентанила выводится с мочой, большей частью в виде неактивного метаболита, при этом на долю неизмененного активного вещества приходится менее 10 %. Около 9 % дозы обнаруживается в кале, главным образом в виде метаболитов.

Показания к применению

Препарат Инстанил® показан для купирования прорывной боли у взрослых пациентов, которые уже получают обезболивающую терапию опиоидными средствами по поводу хронической боли, связанной с наличием злокачественного новообразования.

Прорывная боль — это временное усиление боли, которое развивается на фоне персистирующего болевого синдрома, контролируемого пролонгированными формами анальгетиков и/или другими видами терапии.

Пациентами, которые уже получают обезболивание опиоидными средствами, считаются те, которые получают не менее 25 мкг/час фентанила в форме трансдермального пластыря или перорально в сутки: не менее 60 мг морфина, не менее 30 мг оксикодона, не менее 8 мг гидроморфона, или эквивалентную дозу другого опиоидного средства в течение одной недели или дольше.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Противопоказания:

- детский возраст до 18 лет;
- гиперчувствительность к действующему веществу или другим компонентам препарата;
- пациенты, не получающие поддерживающую опиоидную терапию (из-за повышенного риска угнетения дыхания);
- терапия острой боли, отличной от прорывной;
- тяжелое угнетение дыхания или тяжелое обструктивное заболевание легких;
- перенесенная ранее радиотерапия лицевой области;
- рецидивы носового кровотечения (см. раздел «Особые указания»).
- пациенты, проходящие лечение лекарственными средствами, содержащими натрия оксибат.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Достаточные данные по применению фентанила у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных показали наличие у препарата токсических свойств в отношении репродуктивной функции. Возможный риск подобных явлений для человека неизвестен. Препарат Инстанил® не следует применять в период беременности без крайней необходимости, и, если риски превышают пользу.

Длительная терапия фентанилом во время беременности может вызывать синдром отмены у новорожденного ребенка. Фентанил не рекомендуется применять во время родовой деятельности и родов (включая кесарево сечение), поскольку препарат проникает через плаценту и может привести к угнетению дыхания у новорожденных. Если Инстанил® все же использовался, должен быть приготовлен антидот для ребенка.

Лактация

Фентанил экскретируется с грудным молоком и может вызывать седативные эффекты и угнетение дыхания у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Кормящим матерям не следует применять фентанил, и кормление грудью не следует начинать ранее, чем через 5 дней после последнего введения фентанила.

Фертильность

Данных по влиянию на фертильность у людей нет. В исследованиях на животных фертильность самцов и самок нарушалась при введении седативных доз препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Способ применения и дозы

Лечение должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт применения опиоидной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Врач должен учитывать потенциальную возможность злоупотребления фентанилом, неправильного применения, передозировки и развития зависимости.

Способ применения

Препарат Инстанил® предназначен только для интраназального введения. При введении препарата пациенту рекомендуется находиться в вертикальном положении, держа голову и туловище прямо. После каждого использования необходимо очищать наконечник назального спрея.

Перед первым использованием препарата Инстанил® необходимо предварительно произвести несколько нажатий до появления мелкодисперсного аэрозоля, обычно требуется 3-4 нажатия.

Если препарат не использовался в течение более 7 дней, следует предварительно произвести одно нажатие перед введением первой дозы.

Во время предварительных нажатий препарат распыляется в воздух. Поэтому пациент должен быть проинструктирован о том, что распыление должно проводиться в хорошо проветриваемом помещении, не направляя флакон на людей, а также на удаленном расстоянии от поверхностей и предметов, с которыми могут контактировать люди, особенно дети.

Некоторое количество раствора может оставаться во флаконе после использования. Дальнейшие действия с использованными и неиспользованными флаконами препарата осуществляются в соответствии с действующим законодательством.

Пациент или его доверенное лицо несет персональную ответственность за использование наркотического средства с момента его получения.

Если спрей назальный Инстанил® не распыляется должным образом или заблокирован:

- Если заблокирован, направьте назальный спрей от себя (и от других людей) и надавите на помповое дозирующее устройство. Эта процедура должна разблокировать устройство.
- Если ваш назальный спрей все еще не работает должным образом, сообщите вашему лечащему врачу. **Никогда не пытайтесь самостоятельно починить назальный спрей или разобрать его**. Это может привести к тому, что дозы будут неправильными.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Дозы

Для каждого пациента нужно проводить индивидуальное титрование дозы для достижения адекватного обезболивания на фоне переносимых нежелательных побочных реакций. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами в период подбора дозы препарата. Титрование в сторону повышения дозы должно выполняться под контролем врача.

При отсутствии адекватного устранения боли, следует учитывать возможность гипералгезии, развития толерантности и прогрессирования основного заболевания.

В клинических исследованиях доза препарата Инстанил® для купирования прорывной боли не зависела от суточной поддерживающей дозы опиоидных средств.

Максимальная суточная доза

Максимальная суточная доза препарата Инстанил® не должна превышать дозу, необходимую для купирования 4-х эпизодов прорывной боли, при этом не более 2-х доз на каждый из эпизодов прорывной боли с промежутком не менее 10 минут между дозами.

Как во время периода подбора дозы, так и во время поддерживающей терапии, пациенту необходимо подождать 4 часа перед введением следующей дозы препарата Инстанил®. В исключительных случаях, когда новый эпизод возникает раньше, пациент может использовать препарат Инстанил® снова, но перед применением должно пройти не менее 2 часов с момента последнего введения. Следует рассмотреть коррекцию дозы фоновой опиоидной терапии, если у пациента часто случаются эпизоды прорывной боли, интервалы между которыми менее 4 часов или если у пациента более 4-х эпизодов прорывной боли в течение 24 часов.

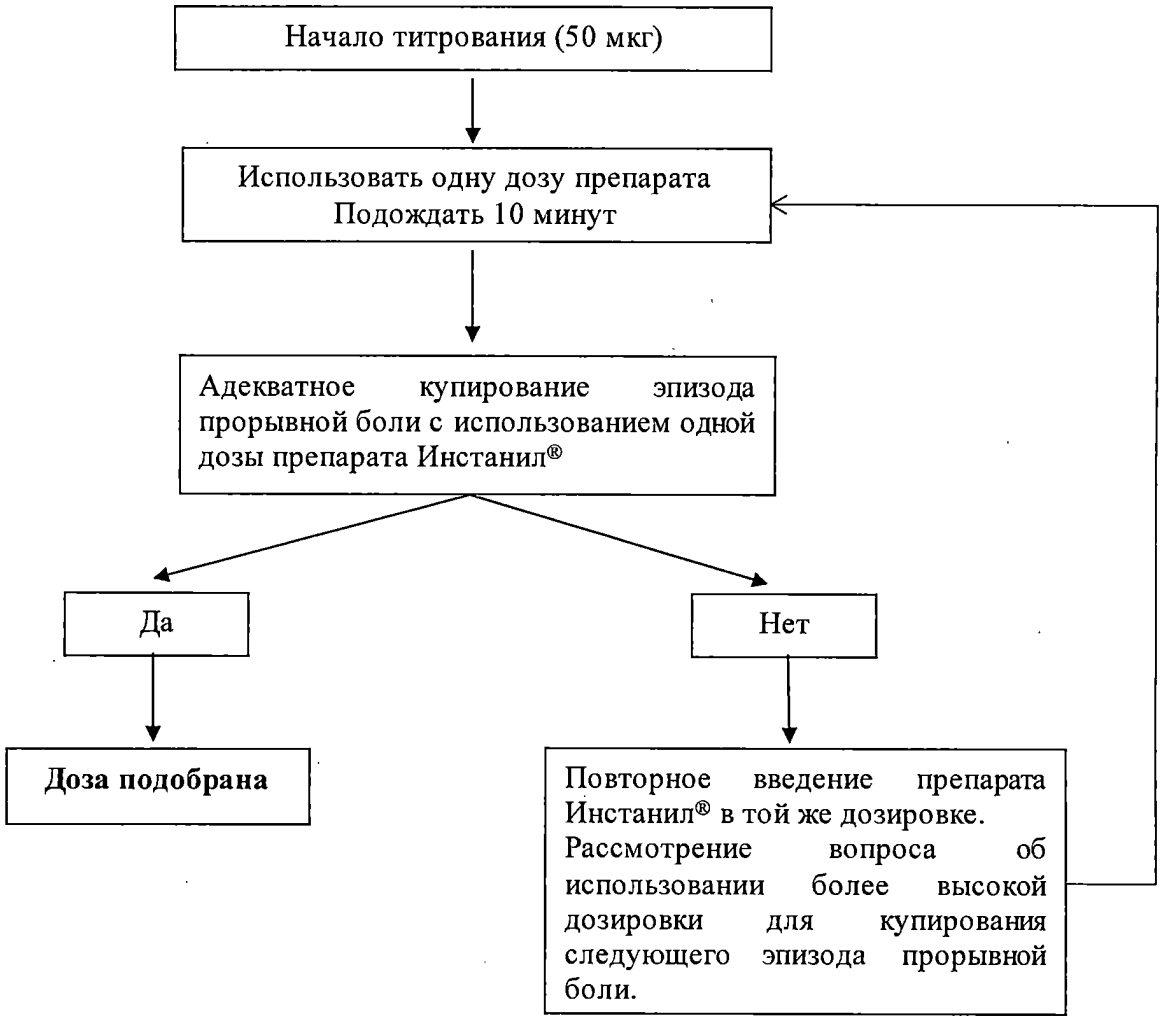
Титрование дозы

Прежде чем начинать подбор дозы препарата Инстанил®, следует удостовериться, что фоновая хроническая боль у пациента контролируется применением опиоидных анальгетиков на постоянной основе и у него наблюдается не более 4-х эпизодов прорывной боли в сутки.

Метод титрования дозы

Первоначальная доза должна составлять 50 мкг, которая вводится в один носовой ход с титрованием дозы по мере необходимости в диапазоне доступных дозировок (50, 100 и 200 мкг). Если адекватного обезболивания достичь не удалось, повторное введение такой же дозы можно производить не ранее чем через 10 минут. Каждый этап подбора дозы должен оцениваться на нескольких эпизодах прорывной боли.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)



Поддерживающая терапия

После того, как в соответствии с вышеописанными шагами доза была определена, пациент должен оставаться на этой дозировке препарата Инстанил®. Если достаточного обезболивания не наступило, повторное введение такой же дозы препарата можно производить не ранее чем через 10 минут.

Коррекция дозы

Как правило, если пациенту для купирования прорывной боли требуется более одной дозы на один эпизод в течение нескольких эпизодов подряд, поддерживающую дозировку препарата Инстанил® следует повысить.

Если у пациента часто наблюдаются эпизоды прорывной боли с промежутком менее 4 часов или более 4-х эпизодов прорывной боли в течение 24 часов, следует рассмотреть возможность коррекции дозы фоновой опиоидной терапии с последующей оценкой боли.

Если нежелательные реакции непереносимы или сохраняются в течение длительного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

времени, следует снизить дозу препарата Инстанил® или заменить его другими анальгетиками.

Прекращение терапии

Если эпизоды прорывной боли больше не повторяются, терапию препаратом Инстанил® необходимо немедленно прекратить. Терапию непрерывной фоновой боли следует оставить без изменений.

Полное прекращение терапии опиоидными средствами (при возникновении такой необходимости) должно проводиться постепенно с нисходящим титрованием дозы под тщательным наблюдением лечащего врача во избежание синдрома отмены.

Особые популяции пациентов

Лица пожилого возраста (65 лет и старше) и пациенты с кахексией

Количество данных по фармакокинетике, эффективности и безопасности использования препарата Инстанил® у лиц пожилого возраста ограничено. У данной группы пациентов может быть снижен клиренс, удлинен период полувыведения или может выявляться более высокая чувствительность к фентанилу по сравнению с более молодыми пациентами. Имеются ограниченные данные по фармакокинетике использования фентанила у пациентов с кахексией (ослабленных). Пациенты с кахексией могут иметь уменьшенный клиренс фентанила. Следует проявлять осторожность при терапии пожилых, истощенных или ослабленных пациентов.

В клинических исследованиях у пожилых пациентов наблюдается тенденция в сторону титрования дозы до более низкой эффективной дозы по сравнению с пациентами моложе 65 лет. При подборе дозы препарата Инстанил® у пожилых пациентов следует проявлять особую осторожность.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Инстанил® у детей младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Нарушение функции почек

Следует проявлять осторожность при применении препарата Инстанил® у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (см. раздел «Особые указания»).

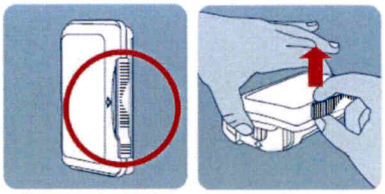
Нарушение функции печени

Следует проявлять осторожность при применении препарата Инстанил® у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Особые указания»).

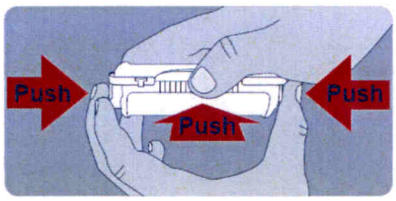
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Инструкция по использованию контейнера с защитой от вскрытия детьми.

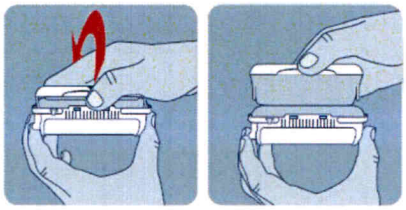
- Возьмите контейнер и удалите защитный элемент первого вскрытия.



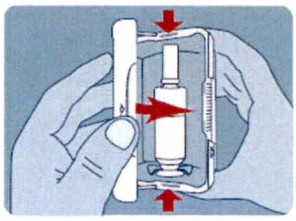
- Поместите большой и средний пальцы на боковые выступы, обозначенные стрелками ↑, и надавите внутрь.



- Одновременно надавите внутрь другим большим пальцем на боковой выступ на передней поверхности, обозначенный стрелкой ↓.
- Продолжайте надавливать на все три точки.



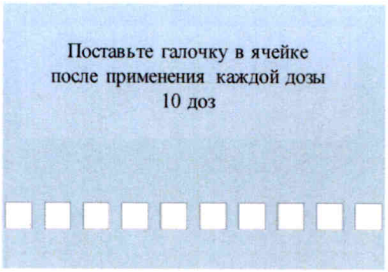
- Потяните за крышку и откройте ее.
- После применения зафиксируйте флакон в держателе и закройте пластиковый контейнер.

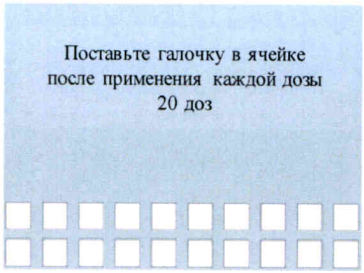


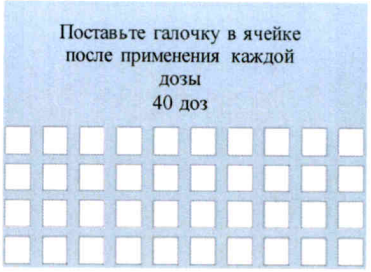
- Закрывая упаковку, убедитесь, что боковые выступы вошли обратно в прорези.
- Надавите с силой до щелчка, подтверждающего, что боковые выступы встали на место.
- Поставьте галочку в ячейке после применения каждой дозы препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Карточки с ячейками для 10, 20 или 40 доз.







Инструкция по использованию многодозового флакона препарата Инстанил®.

1. Перед применением необходимо очистить носовые ходы.
2. Препарат Инстанил® применяется в вертикальном положении (сидя или стоя), держа голову и туловище прямо.
3. Снимите защитный колпачок с флакона.
4. Перед первым применением необходимо сделать 3-4 нажатия на помповое дозирующее устройство до появления мелкодисперсного облака. Недопустимо распыление спрея в направлении других людей, а также на поверхности или предметы, с которыми могут контактировать люди, особенно дети.
5. Флакон необходимо держать вертикально.
6. Слегка наклоните голову вперед.
7. Зажав один носовой ход, поместите назальный наконечник флакона в противоположный носовой ход (на глубину приблизительно 1 см). Если через 10 минут вам необходимо принять вторую дозу препарата Инстанил® для адекватного купирования эпизода прорывной боли, ее необходимо ввести в другой носовой ход.
8. Во время спокойного вдоха через нос быстро и однократно нажмите на помповое дозирующее устройство. Даже если Вы не ощутили поступление лекарственного средства в носовую полость, при нажатии на помповое дозирующее устройство вы получили необходимую дозу препарата.
9. После использования протрите назальный наконечник чистой салфеткой, затем выбросите салфетку.

Если через 10 минут вам необходимо принять вторую дозу препарата Инстанил® для купирования боли, повторите шаги 1-9, для другого носового хода.

После применения ***всегда*** помещайте флакон в контейнер с защитой от вскрытия детьми и храните в недоступном для детей месте.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Побочное действие

При применении препарата Инстанил® следует ожидать развития типичных для опиоидных средств нежелательных реакций. Зачастую большинство из этих реакций проходят или степень их тяжести снижается на фоне продолжающегося использования лекарственного препарата. Наиболее серьезными нежелательными реакциями являются угнетение дыхания (которое может привести к апноэ или остановке дыхания), недостаточность кровообращения, гипотензия и шок, следует тщательно наблюдать всех пациентов на предмет их развития.

В таблицу ниже включены нежелательные реакции, которые, вероятно, были связанны с применением препарата Инстанил® в ходе клинических исследований.

Частота побочных эффектов препарата оценивается следующим образом:

очень частые: ≥1/10;

частые: ≥1/100, <1/10;

нечастые: ≥1/1000, <1/100;

редкие: ≥1/10 000, <1/1000;

очень редкие: <1/10 000;

неизвестно (нельзя рассчитать по имеющимся данным).

Внутри каждой группы по частоте нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Ниже перечислены нежелательные реакции, о которых сообщалось к ходе клинических исследований и пост-маркетингового использования препарата Инстанил® и/или соединений, содержащих фентанил.

Системно-органный класс	**Часто**	**Нечасто**	**Неизвестно**
Нарушения со стороны иммунной системы			Анафилактический шок, анафилактическая реакция, гиперчувствительность
Нарушения психики		Бессонница	Галлюцинации, делирий, лекарственная зависимость, злоупотребление препаратом
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость, головокружение, головная боль	Седация, миоклонус, парестезия, дизестезии, дисгевзия	Судороги, потеря сознания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Укачивание в транспорте	
Нарушения со стороны Сердечной системы		Гипотензия	
Нарушения со стороны сосудистой системы	Приливы крови, приливы жара		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Раздражение горла	Угнетение дыхания, эпистаксис, язва слизистой носа, ринорея	Перфорация перегородки носа, одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота	Запор, стоматит, сухость во рту	Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз	Болезненность кожных покровов, кожный зуд	
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Пирексия	Усталость, недомогание, периферические отеки, синдром отмены*, синдром отмены у новорожденных
Травмы, интоксикации и осложнения			Падения

*При введении фентанила интраназально наблюдались такие симптомы синдрома отмены опиоидных средств, как тошнота, рвота, диарея, тревожность, озноб, тремор, потливость. Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Ожидается, что признаки и симптомы передозировки фентанила будут являться продолжением его фармакологических эффектов (например, летаргия, кома и тяжелое угнетение дыхания). Другие признаки могут включать гипотермию, снижение мышечного тонуса, брадикардию и гипотензию. Признаками токсического действия являются глубокая седация, атаксия, миоз, судороги, а также угнетение дыхания, которое является основным симптомом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

При передозировке фентанила наблюдались случаи дыхания Чейна-Стокса, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе.

Лечение

При появлении признаков угнетения дыхания немедленно должны быть приняты меры, которые включают физическое или вербальное воздействие на пациента. За этими мерами должно следовать введение специфического антагониста опиатных рецепторов, например налоксона. Угнетение дыхания после передозировки может сохраняться дольше, чем действие опиоидного антагониста. Период полувыведения антагониста может быть коротким, поэтому может возникнуть потребность в повторном введении или продолжительной инфузии налоксона. Прекращение наркотического эффекта фентанила может привести к резкому появлению боли и выбросу катехоламинов.

В случае клинической необходимости следует обеспечить и поддерживать проходимость дыхательных путей, возможно с помощью ротоглоточного воздуховода или эндотрахеальной трубки, также может потребоваться применение кислорода и искусственная вентиляция легких. Следует поддерживать надлежащую температуру тела и поступление достаточного количества жидкости.

При развитии тяжелой или длительной гипотензии следует оценить уровень гиповолемии и начать парентеральное введение необходимых количеств жидкости.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременный прием лекарственных средств, содержащих оксибат натрия и фентанил, противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Совместное применение фентанила с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), или ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), может привести к повышению риска развития потенциально опасного для жизни состояния - серотонинового синдрома.

ИМАО потенцируют эффект опиоидных анальгетиков, поэтому не следует применять фентанил во время всего периода назначения ИМАО, а также в течение 14 дней после их отмены.

Фентанил преимущественно метаболизируется у человека посредством системы изофермента цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4), поэтому возможно взаимодействие препарата Инстанил® с параллельно применяемыми лекарственными препаратами, влияющими на работу CYP3A4. Совместное использование с лекарственными препаратами, индуцирующими CYP3A4, может снизить эффективность препарата Инстанил®.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Совместное использование препарата Инстанил® с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, ритонавиром, кетоконазолом, итраконазолом, тролеандомицином, кларитромицином и нелфинавиром) или умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, ампренавиром, апрепитантом, дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом, фосампренавиром и верапамилом) может привести к повышению концентраций фентанила в плазме крови, что может привести к серьезным нежелательным реакциям, включая угнетение дыхания с летальным исходом.

Пациентов, получающих фентанил, совместно с умеренными или мощными ингибиторами CYP3A4, следует тщательно наблюдать в течение продолжительного периода времени. При повышении дозы следует проявлять осторожность.

В исследовании фармакокинетических взаимодействий было обнаружено, что при совместном использовании с оксиметазолином максимальная концентрация фентанила при интраназальном введении снижалась приблизительно на 50 %, а время достижения C_{max} (T_{max}) удваивалось. Это может снизить эффективность препарата Инстанил®. Рекомендуется избегать одновременного применения препарата Инстанил® и назальных деконгестантов.

Совместное использование препарата Инстанил® с другими лекарственными препаратами, подавляющими активность центральной нервной системы (включая опиоидные, седативные, снотворные средства, общие анестетики, фенотиазины, транквилизаторы, антигистаминные препараты с седативным действием и алкоголь), скелетно-мышечными релаксантами и габапентиноидами (габапентин и прегабалин) может привести к аддитивным седативным эффектам: гиповентиляция, гипотензия, глубокий седативный эффект, угнетение дыхания, кома или летальный исход. Таким образом, использование любого из этих лекарственных препаратов одновременно с Инстанилом® требует особого ухода за пациентом и наблюдения.

Одновременное применение опиоидов с седативными препаратами, такими как бензодиазепины или родственные соединения, увеличивает риски возникновения седативного эффекта, угнетения дыхания, комы и смерти из-за аддитивного угнетающего действия на ЦНС. Доза и продолжительность одновременного применения должны быть ограничены (см. раздел «Особые указания»).

Совместное использование с частичными опиоидными агонистами/антагонистами (например, бупренорфином, налбуфином, пентазоцином) не рекомендуется. Они обладают высоким сродством к опиатным рецепторам и относительно низкой внутренней активностью, и поэтому могут уменьшать анальгетический эффект фентанила, а также

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

способны провоцировать симптомы отмены у пациентов с зависимостью к опиоидным средствам.

Совместное использование препарата Инстанил® с другими лекарственными препаратами (кроме оксиметазолина), вводимыми интраназально, в клинических исследованиях не изучалось. Для совместного лечения сопутствующих заболеваний вместо препаратов, вводимых интраназально, рекомендуется использовать альтернативные лекарственные формы.

Особые указания

Расстройства, связанные с употреблением опиоидов (злоупотребление и зависимость)

При повторном использовании таких опиоидных средств, как фентанил, может развиваться толерантность, а также физическая и/или психологическая зависимость. В то же время, известно, что при устранении боли, связанной с онкологическими заболеваниями, возникает ятрогенное пристрастие после терапевтического применения опиоидов.

Повторное использование препарата Инстанил® может привести к расстройствам, связанным с употреблением опиоидов. Злоупотребление или преднамеренно неправильное использование препарата Инстанил® может привести к передозировке и/или смерти. Риск развития расстройств, связанных с употреблением опиоидов, повышен у пациентов, у которых в личном или семейном анамнезе (родители или братья/сестры) присутствуют расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (включая алкоголизм), а также у курильщиков или пациентов с психическими расстройствами в анамнезе (например, большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство и расстройства личности). Пациентов необходимо наблюдать на наличие признаков поведения, направленного на поиск наркотиков (например, слишком ранние запросы на повторное ведение), включая совместно принимаемые опиоиды и психоактивные препараты (такие как бензодиазепины). Пациентам с признаками и симптомами расстройств, связанными с употреблением опиоидов, следует проконсультироваться со специалистом.

Симптомы синдрома отмены

Симптомы синдрома отмены могут развиться при введении препаратов с антагонистическим действием на опиатные рецепторы (например, налоксона) или с комбинированным агонистическим/антагонистическим анальгетическим действием (например, пентазоцин, буторфанол, бупренорфин, налбуфин).

Угнетение дыхания

При использовании фентанила может развиваться клинически значимое угнетение дыхания, поэтому следует наблюдать за пациентами на предмет выявления подобных эффектов. У

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

пациентов, получающих длительную опиоидную терапию, развивается устойчивость к угнетению дыхания, следовательно, риск угнетения дыхания у таких пациентов может быть снижен. Совместное использование препаратов, подавляющих центральную нервную систему, может привести к повышению риска угнетения дыхания (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких могут развиваться более тяжелые нежелательные реакции на опиоидные анальгетики. У таких пациентов опиоидные средства могут снижать активность дыхательного центра.

Риск, связанный с одновременным применением седативных препаратов, таких как бензодиазепины или родственные соединения

Одновременное применение препарата Инстанил® и седативных препаратов, таких как бензодиазепины или родственные соединения, может привести к седации, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное назначение возможно только для пациентов, для которых альтернативные варианты лечения невозможны. Если принято решение об одновременном назначении препарата Инстанил® и седативных средств, следует использовать наименьшую эффективную дозу препарата Инстанил®, при этом продолжительность лечения должна быть минимальной. Пациентов следует внимательно наблюдать на наличие признаков и симптомов угнетения дыхания и седации. Следует информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за пациентами, об этих симптомах (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек или печени

Следует проявлять осторожность при применении фентанила у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени и почек. Оценка влияния нарушений функции печени и почек на фармакокинетику препарата Инстанил® не проводилась. Тем не менее было показано, что при внутривенном введении клиренс фентанила при нарушении функции печени и почек изменяется, что связано с изменениями со стороны метаболического клиренса и состава белков плазмы крови.

Повышение внутричерепного давления

Следует проявлять осторожность при использовании фентанила у пациентов с признаками повышения внутричерепного давления, нарушениями сознания и находящихся в коме.

У пациентов с опухолями головного мозга и травмами головы Инстанил® следует использовать с осторожностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Заболевания сердца

Фентанил может вызывать брадикардию, поэтому у пациентов с предшествующей или текущей брадиаритмиями фентанил следует использовать с осторожностью. Опиоидные средства могут приводить к гипотензии, особенно у пациентов с гиповолемией, поэтому фентанил у пациентов с гипотензией и/или гиповолемией следует использовать с осторожностью.

Серотониновый синдром

Следует проявлять осторожность при совместном использовании препарата Инстанил® и лекарственных препаратов, влияющих на серотонинергическую нейромедиаторную систему.

При совместном использовании с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), и другими препаратами, нарушающими метаболизм серотонина (включая ИМАО), может развиться потенциально опасный для жизни серотониновый синдром. Это может произойти даже при использовании рекомендованных доз.

Серотониновый синдром может включать изменения психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кому), нестабильность вегетативной нервной системы (например, тахикардию, колебания артериального давления, гипертермию), нервно-мышечные отклонения (например, усиление рефлексов, нарушение координации, ригидность) и/или симптомы желудочно-кишечного тракта (например, тошноту, рвоту, диарею). При подозрении на серотониновый синдром терапию препаратом Инстанил® следует прекратить.

Гипералгезия

Аналогично приему других опиоидов, в случае недостаточного облегчения боли в ответ на повышение дозы фентанила, должна рассматриваться возможность возникновения вызванной опиоидами гипералгезии. Может быть показано снижение дозы фентанила, прекращение терапии фентанилом или пересмотр терапии.

Заболевания носовой полости

Если у пациента во время применения препарата Инстанил® наблюдаются рецидивы носового кровотечения или неприятные ощущения в носу, следует рассмотреть возможность использования альтернативной лекарственной формы для купирования прорывной боли.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Простуда

Суммарные системные уровни фентанила у пациентов с простудой, не получавших ранее назальных сосудосуживающих средств, сравнимы с таковыми у здоровых людей. Для получения информации по совместному использованию с назальными сосудосуживающими средствами см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

Нарушения дыхания во сне

Опиоиды могут вызывать нарушения дыхания во вне, включая синдром апноэ сна центрального генеза и гипоксемию. Использование опиоидов увеличивает риск возникновения синдрома апноэ сна центрального генеза дозозависимым образом. Для пациентов с синдромом апноэ сна центрального генеза следует рассмотреть возможность снижения общей дозы опиоидов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако известно, что опиоидные анальгетики нарушают умственные и/или физические способности, необходимые для вождения автомобиля или работы с механизмами. Пациентам, проходящим лечение с использованием препарата Инстанил®, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами. Инстанил® может вызывать сонливость, головокружение, нарушения зрения или другие нежелательные реакции, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Спрей назальный дозированный 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 200 мкг/доза.

По 1,8 мл, 2,9 мл, 5,0 мл препарата (с расходом на 10, 20, 40 доз соответственно) во флаконе коричневого стекла (тип I) объемом 10 мл, снабженном помповым дозирующим устройством с наконечником и защитным колпачком из полипропилена. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в полипропиленовый контейнер с защитой от вскрытия детьми.

На фронтальную и оборотную стороны полипропиленового контейнера наклеивают этикетки. На фронтальной стороне часть этикетки прикреплена специальной липкой лентой, которая позволяет приподнимать этикетку. Под подвижную часть этикетки, край которой фиксирован к контейнеру, помещен вкладыш с указанием состава препарата, карточкой для учета доз и инструкции по использованию контейнера с защитой от вскрытия детьми. На контейнер под вкладыш наклеивают дополнительную этикетку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в соответствии с правилами хранения наркотических средств, внесенных в Список II Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ.

Хранить флакон строго вертикально!

Не замораживать.

Не использовать по истечении срока годности.

Хранить в недоступном для детей и посторонних лиц месте.

После применения всегда помещайте флакон в пластиковый контейнер с защитой от вскрытия детьми.

Срок годности

3 года. Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту, с ограничениями, предусмотренными для наркотических препаратов.

Владелец регистрационного удостоверения:

Такеда Фарма А/С (Takeda Pharma A/S),

Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Denmark

Производитель/Выпускающий контроль качества:

Такеда ГмбХ,

Такеда (завод Зинген), Роберт-Бош-Штрассе 8, 78224 Зинген, Германия

Takeda GmbH,

Takeda (Werk Singen), Robert-Bosch-Strasse 8, 78224 Singen, Germany

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.10.2023 № 21386
(Входящий МЗ №4260954)

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1;

Телефон: +7 (495) 933 55 11;

Факс: +7 (495) 502 16 25;

Электронная почта: russia@takeda.com;

Адрес в интернете: https://www.takeda.com/ru-ru.

Специалист по надлежащей производственной практике
и выборочному контролю Сьянова Д. П.

