МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005232/09 .11 07 17
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФЕНДИВИЯ™

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Фендивия™

**МНН или группировочное наименование:** Фентанил

**Лекарственная форма:** трансдермальная терапевтическая система (ТТС)

## Состав

*Активный компонент:*

Фендивия™ 12,5 мкг/час: каждая ТТС содержит 1,38 мг фентанила в пластыре площадью
4,2 см$^2$ и высвобождает фентанил со скоростью 12,5 мкг/час.

Фендивия™ 25 мкг/час: каждая ТТС содержит 2,75 мг фентанила в пластыре площадью
8,4 см$^2$ и высвобождает фентанил со скоростью 25 мкг/час.

Фендивия™ 50 мкг/час: каждая ТТС содержит 5,50 мг фентанила в пластыре площадью
16,8 см$^2$ и высвобождает фентанил со скоростью 50 мкг/час.

Фендивия™ 75 мкг/час: каждая ТТС содержит 8,25 мг фентанила в пластыре площадью
25,2 см$^2$ и высвобождает фентанил со скоростью 75 мкг/час.

Фендивия™ 100 мкг/час: каждая ТТС содержит 11,0 мг фентанила в пластыре площадью
33,6 см$^2$ и высвобождает фентанил со скоростью 100 мкг/час.

*Вспомогательные вещества:*

1) Наружная защитная пленка:

- полиэтилентерефталатная пленка;

2) Резервуарный слой:

- силиконовый адгезивный слой;

- диметикон (Е 900);

3) Микрорезервуары, содержащие активный компонент:

-дипропиленгликоль;

- гипролоза (Е 463);

4) Высвобождающая мембрана:

- этилена и винилацетата сополимер;

5) Кожно-адгезивный слой:

- силиконовый адгезивный слой;

- диметикон (Е 900);

6) Защитная удаляемая пленка:

- полиэфирная пленка с фторсодержащим полимерным покрытием.

**Описание**

Прямоугольный полупрозрачный пластырь с закругленными краями на удаляемой прозрачной защитной пленке. Защитная пленка по размеру больше, чем пластырь. Синусоидальный разрез делит удаляемую защитную пленку на две части.

На пластырь методом цветной печати нанесены следующие надписи:

1) Фендивия™ 12,5 мкг/час, пластырь шириной 18 ± 0,5 мм, длиной 24 ± 0,5 мм:

- «Fentanyl 12,5 µg/hour» - коричневая печать;

2) Фендивия™ 25 мкг/час, пластырь шириной 24,6 ± 0,5 мм, длиной 37 ± 0,5 мм:

- «Fentanyl 25 µg/hour» - красная печать;

3) Фендивия™ 50 мкг/час, пластырь шириной 34 ± 0,5 мм, длиной 51,3 ± 0,5 мм:

- «Fentanyl 50 μg/hour» - зеленая печать;

4) Фендивия™ 75 мкг/час, пластырь шириной 42 ± 0,5 мм, длиной 61,7 ± 0,5 мм:

- «Fentanyl 75 μg/hour» - светло-голубая печать;

5) Фендивия™ 100 мкг/час, пластырь шириной 49 ± 0,5 мм, длиной 70 ± 0,5 мм:

- «Fentanyl 100 μg/hour» - серая печать.

**Фармакотерапевтическая группа:** анальгезирующее наркотическое средство.

**Код АТХ:** N02AB03

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Фендивия™ - трансдермальный пластырь, обеспечивающий постоянное системное поступление фентанила в течение 72 часов. Фентанил является опиоидным анальгетиком со сродством, главным образом, к опиатным μ-рецепторам центральной нервной системы (ЦНС), спинного мозга и периферических тканей. Повышает активность антиноцицептивной системы, увеличивает порог болевой чувствительности. Препарат Фендивия™ преимущественно оказывает обезболивающий и седативный эффекты. Фентанил оказывает угнетающее действие на дыхательный центр, замедляет сердечный ритм, возбуждает центры n.vagus и рвотный центр, повышает тонус гладких мышц желчевыводящих путей, сфинктеров (в т.ч. мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и сфинктера Одди), улучшает всасывание воды из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Снижает артериальное давление (АД), кишечную перистальтику и почечный кровоток.

В крови повышает концентрацию амилазы и липазы; снижает концентрацию соматотропного гормона, катехоламинов, адренокортикотропного гормона, кортизола, пролактина. Способствует наступлению сна (преимущественно в связи со снятием болевого синдрома). Вызывает эйфорию. Скорость развития лекарственной зависимости и толерантности к анальгезирующему действию имеет значительные индивидуальные различия. В отличие от других опиоидных анальгетиков значительно реже вызывает гистаминовые реакции.

**Фармакокинетика**

Минимальная эффективная обезболивающая концентрация фентанила в сыворотке крови у пациентов, не применявших ранее опиоидных анальгетиков, составляет 0,3-1,5 нг/мл. Частота нежелательных эффектов у таких пациентов увеличивается при концентрации фентанила в сыворотке крови выше 2 нг/мл. При развитии толерантности возрастает как минимальная эффективная обезболивающая концентрация фентанила, так и концентрация, при которой возникают нежелательные реакции.

*Всасывание*: после первой аппликации трансдермального пластыря концентрация фентанила в сыворотке крови возрастает постепенно, выравниваясь обычно между 12 и 24 часами, и затем сохраняется относительно постоянной в течение остального 72 - часового периода времени. Ко второй 72 - часовой аппликации трансдермального пластыря достигается постоянная концентрация фентанила в сыворотке крови, которая сохраняется при последующих аппликациях пластыря того же размера. Концентрация фентанила в крови пропорциональна размеру трансдермального пластыря. Всасывание фентанила может несколько различаться в зависимости от места аппликации. Несколько сниженное всасывание фентанила (приблизительно на 25 %) наблюдалось в исследованиях, проведенных с участием здоровых добровольцев, во время аппликации пластыря на грудную клетку в сравнении с аппликацией в верхней части руки и на спину.

*Распределение*: фентанил связывается с белками плазмы крови на 84 %, проникает через гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко.
*Метаболизм:* фентанил обладает линейной кинетикой биотрансформации и метаболизируется, в первую очередь, в печени посредством ферментов CYP3A4. Главный метаболит фентанила - норфентанил, который не является активным.
*Выведение:* после удаления трансдермального пластыря, концентрация фентанила в сыворотке крови снижается постепенно. Период полувыведения фентанила после аппликации трансдермального пластыря составляет 17 ч (13-22 ч) у взрослых и 22-25 ч у детей. Продолжающееся всасывание фентанила с поверхности кожи обуславливает более медленное выведение препарата из сыворотки крови по сравнению с внутривенным введением.
Около 75% фентанила выводится с мочой, в основном в виде метаболитов; менее 10% - в неизмененном виде. Около 9% выводится с калом, преимущественно в виде метаболитов.
*Специальные группы пациентов*
Нарушение функции печени или почек может вызывать повышение сывороточной концентрации фентанила. У пожилых, истощенных или ослабленных пациентов возможно снижение клиренса фентанила, что может привести к более продолжительному периоду полувыведения фентанила.
*Дети*
В зависимости от массы тела, клиренс (л/ч/кг) на 82 % выше у детей в возрасте от 2 до 5 лет и на 25 % выше у детей в возрасте от 6 до 10 лет по сравнению с детьми в возрасте от 11 до 16 лет, которые имеют такой же клиренс, как и у взрослых.

**Показания к применению**

*Взрослые:*
Хронический выраженный болевой синдром, требующий длительного непрерывного обезболивания опиоидными анальгетиками.

*Дети:*

Длительное обезболивание хронического болевого синдрома у детей с 2-х лет, получающих терапию опиоидными анальгетиками.

**Противопоказания**

- гиперчувствительность к фентанилу или вспомогательным веществам;
- угнетение дыхательного центра, в том числе острое угнетение дыхания;
- раздраженная, облученная или поврежденная кожа на месте аппликации;
- диарея на фоне псевдомембранозного колита, обусловленного цефалоспоринами, линкозамидами, пенициллинами;
- токсическая диспепсия;
- препарат не следует применять для лечения острой или послеоперационной боли вследствие отсутствия возможности подбора дозы в короткий период времени и вероятности развития опасного для жизни угнетения дыхания;
- тяжелые поражения ЦНС;
- одновременное применение ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) или прием в течение 14 дней после их отмены;
- детский возраст до 2-х лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью:** при хронических заболеваниях легких; внутричерепной гипертензии; опухолях мозга; черепно-мозговых травмах; брадиаритмиях; артериальной гипотензии; почечной и печеночной недостаточности; у пациентов с печеночной или почечной коликой, в том числе в анамнезе; желчно-каменной болезни; гипотиреозе; у пожилых, истощенных и ослабленных пациентов; острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости до установления диагноза; общем тяжелом состоянии; доброкачественной гипертрофии предстательной железы; стриктурах мочеиспускательного канала; лекарственной зависимости; алкоголизме; суицидальной наклонности; гипертермии; одновременном приеме инсулина, глюкокортикостероидов, гипотензивных лекарственных средств.

**Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

*Беременность*

Безопасность трансдермальных пластырей с фентанилом при беременности не установлена. В исследованиях на животных установлена некоторая репродуктивная токсичность.

Фентанил во время беременности следует использовать только в случае крайней необходимости. Длительное применение во время беременности может вызывать «синдром отмены» у новорожденных. Очень редко сообщалось о наличии симптомов «синдрома отмены» у новорожденных, матери которых постоянно применяли трансдермальный пластырь с фентанилом во время беременности.

Фентанил не следует применять во время родовых схваток и родов (включая кесарево сечение), т.к. он проходит через плаценту и может вызвать угнетение дыхания плода или новорожденного.

*Грудное вскармливание*

Фентанил выделяется в грудное молоко и может вызвать седативные эффекты и угнетение дыхания у вскармливаемого грудью ребенка. Следовательно, при необходимости назначения препарата Фендивия™ в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (на все время применения и не менее 72 ч после последнего применения).

**Способ применения и дозы**

*Дозы*

Трансдермальный пластырь высвобождает фентанил в течение 72 часов. Скорость высвобождения фентанила составляет 12,5; 25; 50; 75 и 100 мкг/час, что составляет приблизительно 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 мг/сутки соответственно.

Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально с учетом состояния пациента и должна пересматриваться регулярно. Следует использовать наименьшую эффективную дозировку.

*Выбор начальной дозировки*

Начальная дозировка фентанила устанавливается в зависимости от уровня приема опиоидов в предшествующий период, а также с учетом возможного развития толерантности, сопутствующего медикаментозного лечения, общего состояния здоровья и медицинского статуса пациента, т.е. размера тела, возраста и степени истощения, тяжести заболевания.

*Взрослые, ранее получавшие опиоиды*

Для перевода пациентов, ранее получавших опиоиды, с перорального или парентерального применения опиоидов на трансдермальный пластырь используйте *Таблицу 1*. При необходимости дозировка может быть скорректирована как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения на 12,5 или 25 мкг/час с целью подбора наименьшей эффективной дозы в зависимости от реакции пациента и потребности в дополнительном обезболивании.

*Взрослые, ранее **не** получавшие опиоиды*

Как правило, пациентам, ранее не получавшим опиоиды, не рекомендуется трансдермальный способ применения. Следует рассмотреть альтернативные способы применения (пероральный, парентеральный). Для предотвращения передозировки у пациентов, ранее не получавших опиоиды, рекомендуется назначение низких доз опиоидов немедленного высвобождения (например, морфина, гидроморфона, оксикодона, трамадола и кодеина), дозу которых следует подобрать таким образом, чтобы она соответствовала по эффективности обезболивания трансдермальному пластырю в дозировке 12,5 или 25 мкг/час. После этого пациенты могут переходить на применение препарата Фендивия™.

При состояниях, когда пероральный прием опиоидов не представляется возможным и применение трансдермального пластыря признано единственно возможным методом лечения, применение препарата Фендивия™ следует начинать с минимальной дозировки 12,5 мкг/час. В таких случаях требуется особое наблюдение за пациентом.

Риск развития серьезного или угрожающего жизни угнетения дыхания существует даже в случае применения минимальной дозировки 12,5 мкг/час препарата Фендивия™ у пациентов, ранее не получавших опиоиды.

*Переход с приема других опиоидов*

При переходе пациента с перорального или парентерального приема опиоидных анальгетиков на лечение фентанилом начальная дозировка препарата Фендивия™ рассчитывается следующим образом:

1) Следует определить количество опиоидных анальгетиков, потребовавшихся пациенту за последние 24 часа (мг/сутки);

2) Полученную сумму следует перевести в соответствующую пероральную суточную дозу морфина (мг/сутки), используя *Таблицу 1*;

3) Соответствующую дозу фентанила определяют, используя *Таблицу 2* и *3*.

Не следует использовать *Таблицы 2* и *3* для перехода с трансдермального пластыря на прием других опиоидов во избежание назначения слишком высокой дозы. Это может привести к передозировке.

*Таблица 1: Таблица для пересчета - коэффициенты для пересчета суточной дозы ранее использованных опиоидов в эквивалентную обезболивающую суточную пероральную дозу морфина.*

*(мг/сутки ранее использованного опиоида × коэффициент = эквивалентная обезболивающая суточная пероральная доза морфина)*

| **Ранее использовавшийся опиоид** | **Способ применения** | **Коэффициент** |
|---|---|---|
| **морфин** | перорально | 1[a] |
| | парентерально | 3 |
| **бупренорфин** | сублингвально | 75 |
| | парентерально | 100 |
| **Кодеин** | перорально | 0,15 |
| | парентерально | 0,23[b] |

| | | |
|---|---|---|
| **диаморфин** | перорально | 0,5 |
| | парентерально | 6[b] |
| **фентанил** | перорально | - |
| | парентерально | 300 |
| **гидроморфон** | перорально | 4 |
| | парентерально | 20[b] |
| **кетобемидон** | перорально | 1 |
| | парентерально | 3 |
| **леворфанол** | перорально | 7,5 |
| | парентерально | 15[b] |
| **метадон** | перорально | 1,5 |
| | парентерально | 3[b] |
| **оксикодон** | перорально | 1,5 |
| | парентерально | 3 |
| **оксиморфон** | ректально | 3 |
| | парентерально | 30[b] |
| **петидин** | перорально | - |
| | парентерально | 0,4[b] |
| **тапентадол** | перорально | 0,4 |
| | парентерально | - |
| **трамадол** | перорально | 0,25 |
| | парентерально | 0,3 |

[a] Активность перорально или внутримышечно применяемого морфина основана на клиническом опыте применения у пациентов с хроническим болевым синдромом.

[b] На основании исследований с однократным внутримышечным введением каждого из перечисленных опиоидных анальгетиков, проведенных с целью установления их относительной активности по сравнению с морфином. Дозы для перорального приема – дозы, рекомендуемые при переходе с парентерального на пероральных способ применения препарата.

*Таблица 2: Рекомендуемая начальная доза препарата Фендивия™ в зависимости от суточной пероральной дозы морфина (для клинически менее стабильных взрослых пациентов, нуждающихся в замене опиоида: соотношение перехода с перорально принимаемого морфина на трансдермальное применение фентанила составляет 150:1)*[1]

| **Пероральная суточная доза морфина (мг/сутки)** | **Доза препарата Фендивия™ мкг/час** |
|---|---|
| < 90 | 12,5 |
| 90-134 | 25 |
| 135 - 224 | 50 |
| 225 - 314 | 75 |
| 315 – 404 | 100 |
| 405 - 494 | 125 |
| 495 - 584 | 150 |
| 585 - 674 | 175 |
| 675 - 764 | 200 |
| 765 - 854 | 225 |
| 855 - 944 | 250 |
| 945 - 1034 | 275 |
| 1035 - 1124 | 300 |

[1]В клинических исследованиях указанные границы пероральных суточных доз морфина использовались для расчета при переводе пациента на препарат Фендивия™.

*Таблица 3: Рекомендуемая начальная доза препарата Фендивия™ в зависимости от суточной пероральной дозы морфина (для взрослых пациентов, находящихся на стабильной, хорошо переносимой терапии опиоидами: соотношение перехода с перорально принимаемого морфина на трансдермальное применение фентанила составляет 100:1)*

| **Пероральная суточная доза морфина (мг/сутки)** | **Доза препарата Фендивия™ мкг/час** |
|---|---|
| ≤ 44 | 12,5 |
| 45-89 | 25 |
| 90-149 | 50 |
| 150-209 | 75 |
| 210-269 | 100 |
| 270-329 | 125 |
| 330-389 | 150 |
| 390-449 | 175 |
| 450-509 | 200 |
| 510-569 | 225 |
| 570-629 | 250 |
| 630-689 | 275 |
| 690-749 | 300 |

Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата Фендивия™ может быть проведена не ранее, чем через 24 часа после аппликации. Это ограничение связано с тем, что повышение концентрации фентанила в сыворотке крови в первые 24 часа после аппликации трансдермального пластыря происходит постепенно. Поэтому при переходе с одного препарата на другой предыдущую анальгезирующую терапию следует отменять постепенно после аппликации начальной дозы препарата Фендивия™ до тех пор, пока его обезболивающее действие не стабилизируется.

*Подбор дозы и поддерживающая терапия*

Трансдермальный пластырь следует заменять новым через каждые 72 часа.

Доза подбирается индивидуально до достижения оптимального соотношения уровня обезболивания и переносимости препарата Фендивия™. Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 мкг/час или 25 мкг/час. Однако при коррекции дозы необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании (пероральные дозы морфина 45 и 90 мг/сутки приблизительно эквивалентны дозировкам 12,5 и 25 мкг/час препарата Фендивия™ соответственно). После увеличения дозы пациенту может потребоваться до 6 дней для достижения стабильного обезболивания. По этой причине после увеличения дозы необходимо использовать трансдермальный пластырь увеличенной дозировки не менее двух раз по 72 часа. Только после этого возможно следующее увеличение дозы, если обезболивание оказалось недостаточным.

Для достижения дозы более 100 мкг/час можно одновременно использовать несколько трансдермальных пластырей. При возникновении «прорывных» болей пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия. Если доза препарата Фендивия™ превышает 300 мкг/час, следует рассмотреть возможность применения дополнительных или альтернативных методов обезболивания или альтернативных способов введения опиоидных анальгетиков.

Только в начале терапии в случае, если после аппликации начальной дозы происходит существенное снижение обезболивающего эффекта, замена пластыря может быть произведена через 48 часов на пластырь аналогичной дозировки, а через 72 часа доза может быть увеличена.

При необходимости замены трансдермального пластыря до 72 часов (например, если пластырь отклеился), пластырь аналогичной дозировки следует наклеить на другой участок кожи. Подобная ситуация может привести к увеличению концентрации фентанила в плазме крови, в связи с чем пациент нуждается в пристальном наблюдении.

При переходе с длительного лечения морфином на трансдермальный пластырь с фентанилом может возникать «синдром отмены», несмотря на

адекватное обезболивающее действие. При появлении «синдрома отмены» рекомендуется введение пациентам морфина короткого действия в низких дозах.

*Прекращение лечения препаратом Фендивия™*

Если необходимо прервать применение трансдермального пластыря, то замену на любые другие опиоиды следует проводить постепенно, начиная с низкой дозы и медленно ее повышая. Это связано с тем, что содержание фентанила в сыворотке крови после удаления трансдермального пластыря снижается постепенно. Для снижения концентрации фентанила в сыворотке крови на 50 % требуется, по меньшей мере, 20 часов. Существует общее правило: отмена обезболивания опиоидными анальгетиками должна проводиться постепенно, чтобы не допустить появления «синдрома отмены» (тошнота, рвота, диарея, беспокойство и мышечный тремор).

*Применение у пациентов пожилого возраста*

Пожилых пациентов следует тщательно обследовать и наблюдать. При необходимости дозу препарата Фендивия™ следует снизить (см. раздел «Особые указания»).

У пожилых пациентов, ранее не получавших опиоиды, препарат Фендивия™ следует применять только в случае, если польза превышает риск. В качестве начальной дозировки следует использовать только 12,5 мкг/час.

*Применение у пациентов с нарушениями функций печени и почек*

Пациентов с нарушениями функций печени и почек следует тщательно обследовать и наблюдать на наличие симптомов передозировки фентанила и при необходимости дозу препарата Фендивия™ следует снизить (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с нарушениями функций печени и почек, ранее не получавших опиоиды, препарат Фендивия™ следует применять только в случае, если польза превышает риск. В качестве начальной дозировки следует использовать только 12,5 мкг/час.

*Применение у пациентов с повышенной температурой тела / находящихся под воздействием внешних источников тепла*

Пациентам с повышенной температурой тела может потребоваться коррекция дозы фентанила (см. раздел «Особые указания»).

*Применение у детей от 16 лет и старше*

Режим дозирования для детей старше 16 лет аналогичен режиму дозирования для взрослых.

*Применение у детей от 2 до 16 лет*

Препарат Фендивия™ следует применять только у тех детей, которые уже получали эквивалентное количество морфина перорально в дозировке, как минимум, 30 мг в сутки. При переходе с перорального или парентерального приема опиоидных анальгетиков на трансдермальный пластырь с фентанилом у детей, первоначальная доза рассчитывается с использованием *Таблицы 1* и *Таблицы 4*.

*Таблица 4 Рекомендуемая начальная доза препарата Фендивия™ для детей от 2 до 16 лет[1] в зависимости от суточной пероральной дозы морфина[2]*

| **Пероральная суточная доза морфина (мг/сутки) для детей** | **Доза препарата Фендивия™ (мкг/час) для детей** |
|---|---|
| 30-44 | 12,5 |
| 45-134 | 25 |

[1] Переход на дозы фентанила, превышающие 25 мкг/час, не отличается для детей и взрослых *(см. Таблицу 2).*

[2] В клинических исследованиях указанные границы пероральных суточных доз морфина использовались для расчета при переводе пациента на препарат Фендивия™.

В двух исследованиях у детей необходимая дозировка трансдермального пластыря рассчитывалась с осторожностью: от 30 до 44 мг/сутки морфина перорально или эквивалентного количества других опиоидных анальгетиков заменялись одним трансдермальным пластырем в дозировке 12,5 мкг/ч. Такая схема перевода для детей применяется только при замене перорального морфина (или его эквивалента) на трансдермальный пластырь. Схема не может

применяться для перевода с фентанила на другие опиоидные анальгетики, поскольку в таком случае может возникнуть передозировка.

Обезболивающий эффект первой дозы трансдермального пластыря с фентанилом не достигает оптимального уровня в течение первых 24 часов. Поэтому в течение первых 12 часов после перехода на препарат Фендивия™ пациент должен получать предшествующие дозы анальгетиков. В течение последующих 12 часов пациентов следует обеспечивать анальгетиками, исходя из клинической потребности.

Поскольку уровень фентанила в крови достигает максимальных значений через 12-24 часа, рекомендуется наблюдать пациентов на предмет возникновения нежелательных явлений, которые могут включать угнетение дыхания, как минимум, в течение 48 часов после начала терапии трансдермальным пластырем или после увеличения дозы (см. раздел «Особые указания»).

*Подбор дозы и поддерживающая терапия у детей от 2 до 16 лет.*

Трансдермальный пластырь следует заменять новым через каждые 72 часа.

Доза подбирается индивидуально до достижения оптимального соотношения уровня обезболивания и переносимости препарата Фендивия™. Если обезболивающее действие препарата Фендивия™ является недостаточным, следует дополнительно назначить морфин или другой опиоидный анальгетик короткого действия. В зависимости от дополнительной потребности в обезболивании и от выраженности болевого синдрома у ребенка, возможно увеличение дозы. Коррекцию дозы следует осуществлять постепенно, с шагом 12,5 мкг/час. Доза не должна увеличиваться чаще, чем один раз в 72 часа.

*Способ применения*

Трансдермально.

Трансдермальный пластырь следует наносить на плоскую поверхность неповрежденной и необлученной кожи туловища или плеча. Верхняя часть спины является оптимальным местом для нанесения трансдермального пластыря у детей младшего возраста. При такой аппликации снижается вероятность самостоятельного удаления трансдермального пластыря детьми.

Для аппликации рекомендуется выбрать место с минимальным волосяным покровом (предпочтительно без волосяного покрова). Перед нанесением волосы на месте аппликации следует состричь (не сбривать!). Если перед нанесением трансдермального пластыря место аппликации необходимо вымыть, то это следует сделать с помощью чистой воды. Не следует использовать мыло, лосьоны, масла, спирт или другие средства, т.к. они могут вызывать раздражение кожи или изменить ее свойства. Перед аппликацией кожа должна быть абсолютно сухой.

Так как трансдермальный пластырь защищен водонепроницаемой наружной защитной пленкой, его можно не снимать при кратковременном пребывании под душем.

Трансдермальный пластырь извлекают из упаковки, загнув участок с надрезом, расположенный близко к кончику стрелки и осторожно разорвав материал упаковки.

Трансдермальный пластырь следует наносить сразу после извлечения из упаковки, не прикасаясь к его клейкой стороне. После удаления защитной пленки трансдермальный пластырь необходимо плотно прижать ладонью к месту аппликации примерно на 30 секунд. Следует убедиться, что трансдермальный пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. Может потребоваться дополнительная фиксация пластыря. Затем следует вымыть руки чистой водой.

Пластырь следует носить непрерывно в течение 72 часов, после чего его необходимо заменить на новый трансдермальный пластырь. Новый трансдермальный пластырь всегда следует накладывать на другой участок кожи, не захватывая место предыдущей аппликации. На то же место аппликации трансдермальный пластырь можно накладывать повторно не ранее, чем через 7 дней.

Следует осмотреть трансдермальный пластырь перед использованием. Трансдермальный пластырь не следует делить или разрезать (см. раздел «Особые указания»).

**Побочное действие**

Безопасность трансдермальных пластырей с фентанилом оценивалась у 1565 взрослых и 289 детей, участвовавших в 11 клинических исследованиях по применению препарата для лечения хронической боли онкологического и неонкологического генеза. Эти пациенты получили, по меньшей мере, одну дозу трансдермального пластыря с фентанилом, после чего оценивалась безопасность применения препарата. На основании объединенных данных по безопасности, полученных в ходе данных клинических исследований, наиболее часто встречаемыми (с частотой не менее 10%) нежелательными реакциями были: тошнота (35,7%), рвота (23,2%), запор (23,1%), сонливость (15,0%), головокружение (13,1%) и головная боль (11,8%).

Нежелательные реакции классифицируются в зависимости от частоты встречаемости:

*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),*

*Частота неизвестна, включая отдельные сообщения.*

Наиболее опасной нежелательной реакцией является угнетение дыхания.

***Нарушения психики***

*Частые:* спутанность сознания, депрессия, чувство тревоги, галлюцинации, бессонница.

*Нечастые:* эйфория, ажитация, дезориентация.

***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

*Частые:* анорексия.

***Нарушения со стороны нервной системы***

*Очень частые:* сонливость, головная боль, головокружение.

*Частые:* тремор, парестезия.

*Нечастые:* гипестезия, судороги (включая клонические и grand mal), амнезия, снижение уровня сознания, потеря сознания.

***Нарушения со стороны органа зрения***

*Нечастые:* снижение остроты зрения.

*Редкие:* миоз.

***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***

*Частые:* вертиго.

***Нарушения со стороны сердца***

*Частые:* ощущение сердцебиения, тахикардия.

*Нечастые:* брадикардия, цианоз.

***Нарушения со стороны сосудов***

*Частые:* артериальная гипертензия.

*Нечастые:* артериальная гипотензия.

***Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***

*Частые:* диспноэ.

*Нечастые:* угнетение дыхания, дыхательная недостаточность.

*Редкие:* апноэ, гиповентиляция.

*Частота неизвестна:* брадипноэ.

***Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта***

*Очень частые:* тошнота, рвота, запор.

*Частые:* диарея, боли в области живота, боль в эпигастрии, сухость во рту, диспепсия.

*Нечастые:* кишечная непроходимость.

*Редкие:* частичная кишечная непроходимость.

***Нарушения со стороны иммунной системы***

*Частые:* гиперчувствительность.

*Частота неизвестна:* анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции.

***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

*Частые:* потливость, зуд, сыпь, эритема.

*Нечастые:* экзема, аллергический дерматит, воспаление кожи, дерматит, контактный дерматит.

***Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани***

*Частые:* мышечные спазмы.

Нечастые: мышечные подергивания.

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***

*Частые:* задержка мочи.

***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы***

*Нечастые:* эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

***Общие расстройства и нарушения в месте введения***

*Частые:* усталость, периферические отеки, астения, недомогание, чувство холода.

*Нечастые:* кожная реакция в месте аппликации, гриппоподобные симптомы, ощущение изменения температуры тела, гиперчувствительность в месте аппликации, «синдром отмены», лихорадка

*Редкие:* дерматит в месте аппликации, экзема в месте аппликации.

При длительном приеме фентанила могут развиться толерантность, физическая и психическая зависимость, кратковременная ригидность мышц (в т.ч. грудных). При замене ранее прописанных опиоидных анальгетиков на трансдермальный пластырь с фентанилом или в случае внезапного прекращения терапии может развиваться «синдром отмены», включающий, например, тошноту, рвоту, диарею, беспокойство, дрожь и лихорадку.

Очень редко сообщалось о наличии симптомов «синдрома отмены» у новорожденных, матери которых постоянно применяли трансдермальный пластырь с фентанилом во время беременности.

***Дети:***

Профиль нежелательных реакций у детей и подростков был аналогичен таковому у взрослых.

При применении трансдермального пластыря с фентанилом у детей, наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота, рвота, головная боль, запор, диарея, зуд.

**Передозировка**

*Симптомы*

Передозировка фентанила проявляется в виде усиления его фармакологических эффектов, наиболее серьезным из которых является угнетение дыхания. Могут развиваться следующие симптомы: заторможенность, коматозное состояние, угнетение дыхательного центра с дыханием Чейна-Стокса и/или цианозом. Другими симптомами могут быть гипотермия, снижение мышечного тонуса, брадикардия, артериальная гипотензия. Признаками токсичности являются глубокая седация, атаксия, миоз, конвульсии и угнетение дыхания.

*Лечение*

Удаление трансдермального пластыря, введение специфического антагониста – налоксона, физическое или вербальное воздействие на пациента; симптоматическая и поддерживающая жизненно важные функции терапия (в т.ч. введение миорелаксантов, искусственная вентиляция легких, при брадикардии - введение атропина, при выраженном снижении АД - восполнение объема циркулирующей крови).

Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 0,4 - 2 мг налоксона внутривенно. При необходимости, можно давать такую же дозу каждые 2 - 3 мин или назначить длительное введение 2 мг налоксона, растворенного в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы (0,004 мг/мл). Скорость введения следует корректировать с учетом предыдущих болюсных вливаний и индивидуальной реакции пациента. Если внутривенное введение невозможно, то налоксон может быть введен внутримышечно или подкожно. После внутримышечного или подкожного введения налоксона начало действия будет более медленным по сравнению с внутривенным введением.

Внутримышечное введение дает более пролонгированный эффект, чем внутривенное введение. Угнетение дыхания вследствие передозировки может сохраняться более продолжительно, чем эффект от антагониста опиоидов. Снятие наркотического эффекта может привести к увеличению острой боли и высвобождению катехоламинов. При необходимости следует проводить лечение пациента в отделении интенсивной терапии.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Ингибиторы CYP3A4*

Фентанил обладает высоким клиренсом, он быстро и в значительной степени метаболизируется, в основном, с помощью цитохрома CYP3A4.

Одновременное применение трансдермального пластыря с фентанилом и ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (например, ритонавира, кетоконазола, итраконазола, флуконазола, вориконазола, кларитромицина, эритромицина. нелфинавира, нефазодона, верапамила, дилтиазема, циметидина, амиодарона, список не ограничивается указанными препаратами) может привести к увеличению концентрации фентанила в плазме крови. Это может усилить или продлить как терапевтическое действие, так и побочные эффекты препарата Фендивия™ и вызвать тяжелое угнетение дыхания. В таких случаях следует оказывать интенсивный уход и вести более внимательное наблюдение за пациентом. При необходимости уменьшают дозу фентанила или прекращают применение препарата Фендивия™. Одновременное применение трансдермального пластыря с фентанилом и ингибиторов CYP3A4 не рекомендуется, за исключением случаев, когда польза превышает риск. Пациентам следует сделать перерыв в течение не менее 48 часов между прекращением приема ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и первой аппликацией препарата Фендивия™.

Предполагается, что степень взаимодействия с сильными ингибиторами CYP3A4 будет выше, по сравнению со слабыми или умеренными

ингибиторами CYP3A4. После совместного применения слабых, умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4 с короткодействующими формами фентанила снижение скорости выведения фентанила, как правило, не превышало 25%. Однако при приеме с ритонавиром (сильный ингибитор CYP3A4), скорость выведения фентанила снижалась в среднем на 67%. Степень взаимодействия ингибиторов CYP3A4 при применении трансдермальных пластырей с фентанилом неизвестна, однако она может быть более выражена по сравнению с короткодействующими формами фентанила при внутривенном ведении.

*Индукторы CYP3A4*

Одновременное применение трансдермального пластыря с фентанилом и индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, список не ограничивается указанными препаратами.) может привести к уменьшению концентрации фентанила в плазме крови и снижению терапевтического действия. При одновременном применении индукторов CYP3A4 и препарата Фендивия™ следует соблюдать осторожность. Может потребоваться увеличение дозы фентанила или перевод пациента на другой анальгетик. Планируемая отмена сопутствующей терапии индуктором CYP3A4 потребует снижения дозы фентанила и тщательного наблюдения за пациентом. После прекращения приема индукторов CYP3A4 их эффекты проходят постепенно, что может вызвать продление терапевтического и побочного действий фентанила и вызвать тяжелое угнетение дыхания. В таких случаях следует оказывать интенсивный уход и вести более внимательное наблюдение за пациентом, при необходимости скорректировать дозу.

Должен быть исключен одновременный прием с производными барбитуровой кислоты, так как они могут усилить эффект угнетения дыхания фентанила.

Сопутствующий прием других средств, подавляющих ЦНС, включая опиоиды, седативные, гипнотические средства, общие анестетики, производных фенотиазина, транквилизаторы, миорелаксанты,

антигистаминные препараты с седативным действием, алкоголь, может вызывать аддитивные седативные эффекты; может возникнуть угнетение дыхания, гипотензия, глубокая седация, кома или летальный исход. Следовательно, прием любого из вышеуказанных лекарственных средств требует тщательного наблюдения за пациентом.

*Ингибиторы МАО*

Не рекомендуется применение трансдермального пластыря с фентанилом у пациентов, которым требуется одновременное назначение ингибиторов МАО. Сообщалось о серьезных и непредсказуемых эффектах взаимодействия, включающих усиление эффекта наркотических анальгетиков или серотонинергических эффектов. Поэтому не следует принимать фентанил в течение всего периода применения ингибиторов МАО, а также в течение 14 дней после их отмены.

Усиливает эффект гипотензивных лекарственных средств.

*Серотонинергические средства*

Не рекомендуется одновременное применение трансдермального пластыря с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСиН), или ингибиторами МАО. Совместный прием может увеличить риск развития серотонинового синдрома, потенциально угрожающего жизни пациента.

*Смешанные агонисты/антагонисты*

Не рекомендуется одновременное применение трансдермального пластыря с фентанилом и бупренорфина, налбуфина, пентазоцина, так как они снижают анальгезирующий эффект фентанила и могут вызвать «синдром отмены» у пациентов с зависимостью от опиоидов.

Необходимо уменьшить дозу фентанила при одновременном применении с инсулином, глюкокортикостероидами и гипотензивными препаратами.

Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность. Миорелаксанты с ваголитической активностью (в т.ч. панкурония бромид)

снижают риск брадикардии и артериальной гипотензии (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут увеличивать риск тахикардии и артериальной гипертензии. Миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в т.ч. сукцинилхолин) не снижают риск брадикардии и артериальной гипотензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и увеличивают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечнососудистой системы.

**Особые указания**

Препарат Фендивия™ следует использовать как часть комплексного лечения боли у пациентов при условии адекватной медицинской, социальной и психологической оценки их состояния.

При возникновении тяжелых побочных эффектов пациент должен находиться под наблюдением в течение не менее 24 часов после удаления трансдермального пластыря с фентанилом, в связи с длительным периодом полувыведения фентанила (приблизительно через 20 - 27 часов).

Препарат Фендивия™ содержит фентанил в количествах, которые могут привести к летальному исходу, особенно у детей. Поэтому как неиспользованные, так и использованные трансдермальные пластыри должны храниться в недоступных для детей местах.

Трансдермальный пластырь с фентанилом не следует разделять или разрезать на части, так как не было установлено качество, эффективность и безопасность трансдермального пластыря, разделенного на части.

*Пациенты, ранее* ***не*** *получавшие опиоиды и пациенты,* ***не*** *обладающие толерантностью к опиоидам*

При использовании препарата Фендивия™ в качестве начальной опиоидной терапии у таких пациентов очень редко отмечалось серьезное угнетение дыхания и/или летальный исход, особенно у пациентов с болевым синдромом неонкологического генеза. Возможность развития серьезного угнетения дыхания существует даже при применении минимальной дозировки 12,5

мкг/час. Тенденция к развитию толерантности различна у разных пациентов. Препарат Фендивия™ рекомендуется к применению у пациентов, проявляющих толерантность к опиоидам.

*Угнетение дыхания*

Как и в случае других сильнодействующих опиоидов, при использовании препарата Фендивия™ у некоторых пациентов возможно развитие серьезного угнетения дыхания. В связи с этим пациенты должны находиться под наблюдением. Угнетение дыхания может сохраняться и после удаления пластыря. Частота проявления угнетения дыхания увеличивается при повышении дозы фентанила. Нейротропные препараты могут усилить эффект угнетения дыхания (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Хронические заболевания легких*

У пациентов с хроническими обструктивными или другими заболеваниями легких фентанил может вызывать более опасные побочные эффекты. У таких пациентов опиоиды могут снижать дыхательную функцию и повышать сопротивление в дыхательных путях.

*Лекарственная зависимость*

При регулярном применении опиоидов могут развиваться толерантность, физическая и психическая зависимость. Пациенты с наркотической зависимостью или злоупотреблением алкоголем в анамнезе имеют более высокий риск развития зависимости при лечении опиоидами.

Пациенты с повышенным риском злоупотребления опиоидами могут получать соответствующее лечение препаратом Фендивия™, тем не менее, такие пациенты требуют контроля на наличие признаков неправильного использования, злоупотребления или зависимости. Злоупотребление фентанилом может происходить таким же образом, как и другими опиоидными агонистами. Злоупотребление или преднамеренное неправильное использование препарата Фендивия™ может привести к передозировке и/или летальному исходу.

*Повышенное внутричерепное давление*

Препарат Фендивия™ следует с осторожностью применять у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания $CO_2$. Такими пациентами являются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушение сознания или кома. Препарат Фендивия™ следует с осторожностью назначать пациентам с диагностированной опухолью головного мозга.

*Заболевания сердца*

Фентанил может вызывать брадикардию. Следовательно, пациентам с брадиаритмией препарат Фендивия™ должен назначаться с осторожностью.

Опиоиды могут вызывать артериальную гипотензию, особенно у пациентов с острой гиповолемией. Поэтому необходимо принимать меры предосторожности при лечении пациентов с артериальной гипотензией и/или гиповолемией. Симптоматические артериальная гипотензия и/или гиповолемия должны быть скорректированы до начала терапии препаратом Фендивия™.

*Нарушение функции печени*

Фентанил метаболизируется в печени, таким образом, у пациентов с заболеваниями печени возможно замедленное выведение. Пациенты с нарушениями функции печени должны находиться под наблюдением и при необходимости дозу фентанила для таких пациентов следует снижать.

*Нарушение функции почек*

Если пациенты с нарушенной функцией почек получают трансдермальный пластырь с фентанилом, они должны тщательно наблюдаться на наличие признаков токсичности фентанила и при необходимости дозу фентанила для таких пациентов следует снижать.

*Применение у пациентов с повышенной температурой тела или находящихся под воздействием внешних источников тепла*

Пациентам с повышенной температурой тела требуется особо тщательное наблюдение на наличие побочных эффектов опиоидов, и при необходимости –

коррекция дозировки фентанила. Также пациентам нужно советовать избегать воздействия на места аппликации трансдермального пластыря прямых внешних источников тепла, таких, как грелки, одеяла с подогревом, нагревательные лампы, лампы для загара, интенсивные солнечные ванны, горячие ванны, так как есть вероятность температурозависимого повышения высвобождения фентанила из трансдермального пластыря, что может привести к передозировке и летальному исходу

*Серотониновый синдром*

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении трансдермального пластыря с фентанилом с препаратами, которые влияют на серотонинергические системы нейромедиаторов.

Развитие потенциально опасного для жизни серотонинового синдрома может произойти при использовании серотонинергических препаратов, таких как СИОЗС и СИОЗСиН, а также с препаратами, которые нарушают метаболизм серотонина (в том числе ингибиторами МАО). Это может произойти в пределах рекомендуемой дозы.

При серотониновом синдроме могут наблюдаться изменения психического состояния (например, возбуждение, галлюцинации, кома), расстройства вегетативной нервной системы (например, тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечные нарушения (например, усиление рефлексов, нарушение координации, ригидность), и/или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, тошнота, рвота, диарея).

При подозрении на серотониновый синдром, следует рассмотреть быстрое прекращение применения трансдермального пластыря с фентанилом.

*Применение у пациентов пожилого возраста*

Результаты исследований по внутривенному применению фентанила показывают, что у пожилых пациентов снижается клиренс, увеличивается период полувыведения, и что они более чувствительны к препарату, чем молодые пациенты. Пожилых пациентов следует тщательно наблюдать на

наличие признаков токсичности фентанила, и при необходимости им следует снижать дозу препарата.

*Влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)*

Опиоиды повышают тонус и снижают пропульсивные сокращения гладкой мускулатуры ЖКТ. Наблюдающееся в результате увеличение времени транзита пищи по ЖКТ может обусловливать закрепляющее действие фентанила. Пациентам следует сообщить о мерах по предотвращению развития запора, также следует рассмотреть вопрос о назначении слабительных средств в целях его профилактики. Препарат Фендивия™ следует применять с особенной осторожностью у пациентов с хроническими запорами. При подозрении и выявлении паралитической непроходимости кишечника, лечение с помощью фентанила должно быть прекращено.

*Случайное воздействие при переносе пластыря*

Непреднамеренный перенос трансдермального пластыря с фентанилом на кожу человека, не использующего пластырь (особенно ребенка), во время совместного сна или пребывания в тесном физическом контакте, может привести к развитию передозировки опиоидами у человека, не использующего пластырь. При случайном переносе трансдермального пластыря рекомендуется немедленно удалить перенесенный пластырь с кожи человека, не использующего пластырь (см. раздел «Передозировка»).

*Применение у детей*

Препарат Фендивия™ не следует назначать детям, у которых прежде не применялось обезболивание опиоидными анальгетиками. Потенциальная возможность возникновения серьезного или угрожающего жизни угнетения дыхания существует независимо от назначенной дозы трансдермального пластыря.

Применение препарата Фендивия™ у детей в возрасте до 2 лет не изучалось. Препарат Фендивия™ у детей с 2-х лет применяют только при наличии толерантности к опиоидам.

Следует соблюдать осторожность при выборе места аппликации и тщательно следить за тем, как пластырь приклеен во избежание случайного проглатывания пластыря детьми.

*Пациенты с миастенией*

Могут встречаться не эпилептические миоклонические судороги.

При лечении пациентов с миастенией гравис следует принимать меры предосторожности.

*Удаление ТТС*

Даже после использования в трансдермальных пластырях остаются большие количества фентанила. Использованные трансдермальные пластыри следует сложить липкими поверхностями внутрь, чтобы высвобождающая мембрана оказалась полностью закрытой. Дальнейшие действия с трансдермальным пластырем и его утилизация осуществляются в соответствии с действующим законодательством.

**Влияние на способность управлять транспортным средством или оборудованием**

Трансдермальный пластырь с фентанилом может негативно влиять на умственные и физические способности, необходимые для выполнения потенциально опасных действий, таких как вождение автомобиля или управление механизмами.

**Форма выпуска**

Трансдермальная терапевтическая система 12,5 мкг/час, 25 мкг/час, 50 мкг/час, 75 мкг/час, 100 мкг/час.

Каждая ТТС упакована в термосвариваемый пакет, состоящий из бумаги, алюминия и полиакрилонитрила (ПАН).

По 5 пакетов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

При температуре от 15 до 25 °С.

**Хранить в недоступном для детей месте, даже после использования.**

**Срок годности**

3 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту. Относится к списку II наркотических препаратов.

**Производитель:**

ЛТС Ломанн Терапи-Системе АГ

Ломаннштрассе 2,

Д - 56626 Андернах, Германия

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

Lohmannstrasse 2,

D - 56626 Andernach, Germany

**Владелец Регистрационного удостоверения:**

Такеда Фарма А/С

Дюбендаль Алле 10, 2630 Тааструп, Дания

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, г. 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: www.takeda.com.ru




Менеджер по фармаконадзору Марчук В.А.