МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационное удостоверение: № ЛСР-005232/09
Дата регистрации «30» июня 2009 г.

Такеда Фарма А/С, Дания

Дельта Парк 45, 2665 Валленсбек Странд, Дания
(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

Фендивия™
(наименование лекарственного препарата)

трансдермальная терапевтическая система 12,5 мкг/час, 25 мкг/час, 50 мкг/час, 75 мкг/час, 100 мкг/час
(лекарственная форма, дозировка)

ЛТС Ломанн Терапи-Системе АГ, Германия
(наименование фирмы-производителя, страна)

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «_____» _____20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы *Дозы* Трансдермальный пластырь высвобождает фентанил в течение 72 часов. Скорость высвобождения фентанила составляет 12,5; 25; 50; 75 и	**Способ применения и дозы** *Дозы* Трансдермальный пластырь высвобождает фентанил в течение 72 часов. Скорость высвобождения фентанила составляет 12,5; 25; 50; 75

ЛСР-005232/09 от 26.10.2023
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №426044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
100 мкг/час, что составляет приблизительно 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 и 2,4 мг/сутки соответственно.	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.	Необходимая дозировка фентанила подбирается индивидуально с учетом состояния пациента и должна пересматриваться регулярно. Следует использовать наименьшую эффективную дозировку.
Выбор начальной дозировки	*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.	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	*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.	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*	*Взрослые, ранее **не** получавшие опиоиды*
Как правило, пациентам, ранее не получавшим опиоиды, не	Как правило, пациентам, ранее не получавшим опиоиды, не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий №3 №420444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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™.	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.	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.	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	*Переход с приема других опиоидов*
При переходе пациента с перорального или парентерального приема	При переходе пациента с перорального или парентерального приема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий № 426044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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)*	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 использовав-шийся опиоид	**Способ применения**	**Коэффициент**
морфин	перорально	1[a]

Ранее использовав-шийся опиоид	**Способ применения**	**Коэффициент**
морфин	перорально	1[a]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 23.10.2023 № 21115 (Вложений МЗ №426044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция			Новая редакция		
	парентерально	3		парентерально	3
бупренорфин	сублингвально	75	**бупренорфин**	сублингвально	75
	парентерально	100		парентерально	100
Кодеин	перорально	0,15	**Кодеин**	перорально	0,15
	парентерально	0,23[b]		парентерально	0,23[b]
диаморфин	перорально	0,5	**диаморфин**	перорально	0,5
	парентерально	6[b]		парентерально	6[b]
фентанил	перорально	-	**фентанил**	перорально	-
	парентерально	300		парентерально	300
гидроморфон	перорально	4	**гидроморфон**	перорально	4
	парентерально	20[b]		парентерально	20[b]
кетобемидон	перорально	1	**кетобемидон**	перорально	1
	парентерально	3		парентерально	3
леворфанол	перорально	7,5	**леворфанол**	перорально	7,5
	парентерально	15[b]		парентерально	15[b]
метадон	перорально	1,5	**метадон**	перорально	1,5
	парентерально	3[b]		парентерально	3[b]
оксикодон	перорально	1,5	**оксикодон**	перорально	1,5
	парентерально	3		парентерально	3
оксиморфон	ректально	3	**оксиморфон**	ректально	3
	парентерально	30[b]		парентерально	30[b]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №-4260444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция		
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	**Доза препарата Фендивия™ мкг/час**

Новая редакция		
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	**Доза препарата Фендивия™ мкг/час**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 23.10.2023 № 21115 (Входящий № 268444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	
(мг/сутки)	
< 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

Новая редакция	
(мг/сутки)	
< 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №120444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция

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

Новая редакция

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 211115
(Входящий МЗ №4260444)

Старая редакция		Новая редакция	
630-689	275	630-689	275
690-749	300	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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий №№ 166444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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	(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. **Следует учитывать, что без адекватного контроля боли существует вероятность гипералгезии, толерантности и прогрессирования основного заболевания (см. раздел «Особые указания»).** Только в начале терапии в случае, если после аппликации начальной дозы происходит существенное снижение обезболивающего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 23.10.2023 № 21115 (вступивший в силу 04.12.2023 № 420044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. ***Продолжительность и цели лечения*** **До начала применения препаратом с фентанилом стратегию терапии, включая ее продолжительность и цели, а также план завершения терапии следует согласовать с пациентом в соответствии с рекомендациями по лечению боли. Во время терапии лечащий врач должен регулярно отслеживать состояние пациента для оценки необходимости продолжения лечения, рассмотрения возможности его прекращения и коррекции дозы**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий ЭЗ № 426044)

Старая редакция	Новая редакция
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*	**в случае необходимости. Следует учитывать, что без адекватного контроля боли существует вероятность гипералгезии, толерантности и прогрессирования основного заболевания (см. раздел «Особые указания»).** *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). **Имеются сообщения, что быстрая отмена опиоидных анальгетиков у пациентов с физической зависимостью от опиоидов приводила к серьезным симптомам отмены и неконтролируемой боли. Постепенное снижение дозы необходимо проводить исходя из индивидуальной дозы, длительности терапии и ответа пациента в отношении боли и симптомов отмены. Длительно получавшим терапию пациентам**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 23.10.2023 № 21115 (вх.ящий 013 №-426044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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	**может потребоваться более постепенное снижение дозы. У пациентов, которые недолго получали терапию, можно рассмотреть схему с более быстрым снижением дозы.** *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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 23.10.2023 № 21115 (Вложащий № 1420444)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 23.10.2023 № 21115 (исходящий МЗ №426044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий №3-460444)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Вступающий МЗ №426044)

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
Входящий №3 №426044)

Старая редакция	Новая редакция
	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,	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий № 1420044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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. *Частота неизвестна:* делирий. ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания*** *Частые:* анорексия.	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. *Частота неизвестна:* делирий, **зависимость.** ***Нарушения со стороны обмена веществ и питания***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 211115
(Исходящий ЦЭЗ №4260444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны эндокринной системы	*Частые:* анорексия.
Частота неизвестна: андрогенная недостаточность.	***Нарушения со стороны эндокринной системы***
Нарушения со стороны нервной системы	*Частота неизвестна:* андрогенная недостаточность.
Очень частые: сонливость, головная боль, головокружение.	***Нарушения со стороны нервной системы***
Частые: тремор, парестезия.	*Очень частые:* сонливость, головная боль,
Нечастые: гипестезия, судороги (включая клонические и grand mal),	головокружение.
амнезия, снижение уровня сознания, потеря сознания.	*Частые:* тремор, парестезия.
Нарушения со стороны органа зрения	*Нечастые:* гипестезия, судороги (включая клонические и grand mal),
Нечастые: снижение остроты зрения.	амнезия, снижение уровня сознания, потеря сознания.
Редкие: миоз.	***Нарушения со стороны органа зрения***
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	*Нечастые:* снижение остроты зрения.
Частые: вертиго.	*Редкие:* миоз.
Нарушения со стороны сердца	***Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения***
Частые: ощущение сердцебиения, тахикардия.	*Частые:* вертиго.
Нечастые: брадикардия, цианоз.	***Нарушения со стороны сердца***
Нарушения со стороны сосудов	*Частые:* ощущение сердцебиения, тахикардия.
Частые: артериальная гипертензия.	*Нечастые:* брадикардия, цианоз.
Нечастые: артериальная гипотензия.	***Нарушения со стороны сосудов***
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	*Частые:* артериальная гипертензия.
Частые: диспноэ.	*Нечастые:* артериальная гипотензия.
	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №4260444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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.	***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***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Исходящий МЗ РК-4260441)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	*Частые:* мышечные спазмы.
Частые: задержка мочи.	Нечастые: мышечные подергивания.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей***
Нечастые: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.	*Частые:* задержка мочи.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	***Нарушения со стороны половых органов и молочной железы***
Частые: усталость, периферические отеки, астения, недомогание, чувство холода.	*Нечастые:* эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.
Нечастые: кожная реакция в месте аппликации, гриппоподобные симптомы, ощущение изменения температуры тела, гиперчувствительность в месте аппликации, «синдром отмены», лихорадка.	***Общие расстройства и нарушения в месте введения***
Редкие: дерматит в месте аппликации, экзема в месте аппликации.	*Частые:* усталость, периферические отеки, астения, недомогание, чувство холода.
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.	*Нечастые:* кожная реакция в месте аппликации, гриппоподобные симптомы, ощущение изменения температуры тела, гиперчувствительность в месте аппликации, «синдром отмены», лихорадка.
Очень редко сообщалось о наличии симптомов «синдрома отмены» у новорожденных, матери которых постоянно применяли	*Редкие:* дерматит в месте аппликации, экзема в месте аппликации.
	Частота неизвестна: **толерантность к препарату.**
	Толерантность
	При многократном применении может развиться толерантность.
	Лекарственная зависимость
	Многократное применение пластыря Фендивия™, даже в терапевтических дозах, может привести к развитию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №426044)

Старая редакция	Новая редакция
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.	**лекарственной зависимости. Риск лекарственной зависимости может зависеть от индивидуальных факторов риска у пациента, дозы и продолжительности терапии опиоидами (см. раздел «Особые указания»).** 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	**Передозировка** *Симптомы* Передозировка фентанила проявляется в виде усиления его

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
Входящий (ЗЗ №4260444)

Старая редакция	Новая редакция
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	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. **Также при передозировке фентанила наблюдалась токсическая лейкоэнцефалопатия.** *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
Вх.Дагний МЗ РК-426044)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 Р450 3А4 (CYP3A4) (например, ритонавира, кетоконазола, итраконазола, флуконазола,	**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 Р450 3А4 (CYP3A4) (например, ритонавира, кетоконазола, итраконазола, флуконазола,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №426024)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий № 142044)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	*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.	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Исходящий № 4260444)

Старая редакция	Новая редакция
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 средства (такие как бензодиазепины или родственные соединения), 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, при этом дозировка и длительность применения должны быть ограничены. *Седативные средства (бензодиазепины или родственные соединения)* Не рекомендуется одновременное применение трансдермального пластыря с фентанилом и седативных средств, таких как бензодиазепины или родственных препаратов, так как это может	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 седативные средства (такие как бензодиазепины или **другие**), гипнотические средства, **опиоиды**, общие анестетики, производные фенотиазина, транквилизаторы, миорелаксанты, **габапентиноиды (габапентин и прегабалин),** антигистаминные препараты с седативным действием, алкоголь **или наркотические препараты, оказывающие угнетающее действие на ЦНС**, может вызывать аддитивные седативные эффекты; могут возникнуть угнетение дыхания, гипотензия, глубокая седация, кома или летальный исход. **Сопутствующее применение препаратов, оказывающих угнетающее действие на ЦНС и препарата Фендивия™ следует назначать пациентам, у которых отсутствуют другие варианты лечения.** Прием любого из вышеуказанных лекарственных средств требует тщательного наблюдения за пациентом, при этом дозировка и длительность применения должны быть ограничены.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
Входящий № 3 (426044)

Старая редакция	Новая редакция
привести к седации, угнетению дыхания, коме или летальному исходу. Поэтому трансдермальный пластырь с фентанилом при одновременном применении седативных средств следует назначать только в том случае, если альтернативные способы лечения невозможны. При этом применяют пластырь в минимальной эффективной дозировке с как можно меньшей длительностью применения. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением на наличие признаков угнетения дыхания и седации. *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	*Седативные средства (бензодиазепины или родственные соединения)* Не рекомендуется одновременное применение трансдермального пластыря с фентанилом и седативных средств, таких как бензодиазепины или родственных препаратов, так как это может привести к седации, угнетению дыхания, коме или летальному исходу. Поэтому трансдермальный пластырь с фентанилом при одновременном применении седативных средств следует назначать только в том случае, если альтернативные способы лечения невозможны. При этом применяют пластырь в минимальной эффективной дозировке с как можно меньшей длительностью применения. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением на наличие признаков угнетения дыхания и седации. *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. Не следует принимать фентанил в течение всего периода применения ингибиторов МАО, а также в течение 14 дней после их

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий №3 [illegible]4044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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. Существует риск развития серотонинового синдрома, как осложнения лекарственного взаимодействия с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными средствами. *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	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. **При одновременном применении следует соблюдать меры предосторожности, тщательно наблюдать за пациентом, особенно в начальный период лечения и во время коррекции дозы (см. раздел «Особые указания»).** Существует риск развития серотонинового синдрома, как осложнения лекарственного взаимодействия с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными средствами. *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
Входящий МЗ-46004)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий № 1426044)

Старая редакция	Новая редакция
удаления трансдермального пластыря с фентанилом, в связи с длительным периодом полувыведения фентанила (приблизительно через 20 - 27 часов).	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.	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.	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	**Из-за рисков (в том числе риска смертельного исхода), связанных со случайным проглатыванием, неправильным использованием или злоупотреблением, пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинструктированы о необходимости хранить препарат в безопасном месте, которое недоступно другим лицам.**
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	*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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ РК №4260404)

Старая редакция	Новая редакция
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	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»). **Опиоиды могут стать причиной проблем с дыханием во время сна, в том числе апноэ во время сна центрального генеза (CSA) и гипоксии во время сна. Применение опиоидов увеличивает риск возникновения CSA зависимым от дозы образом. Следует**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ РК 426044)

Старая редакция	Новая редакция
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	**рассмотреть снижение общей дозы опиоидов у пациентов с CSA.** *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. ***Эффекты от длительного лечения и толерантность*** **У всех пациентов при повторном введении опиоидов может развиться толерантность к анальгезирующим эффектам, гипералъгезия, физическая и психическая зависимость, в то время как неполная толерантность может развиться в отношении некоторых нежелательных реакций, таких как запоры, вызванные опиоидами. Особенно у пациентов с хронической болью, не связанной с онкологическим заболеванием, может не наблюдаться значимого уменьшения интенсивности боли при непрерывном лечении опиоидами в долгосрочной перспективе. Рекомендуется регулярно проводить повторную оценку целесообразности продолжительного применения препарата Фендивия™ во время повторного назначения пациенту. В случае, если принято решение о том, что дальнейшее лечение**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
Входящий (ИЗ 4-26044)

Старая редакция	Новая редакция
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. *Длительное применение препарата* Существует риск развития надпочечниковой недостаточности и риск снижения уровня половых гормонов при длительном применении	**нецелесообразно, следует проводить постепенное снижение дозы, чтобы избежать синдром отмены.** **Применение препарата Фендивия™ нельзя прекращать без подготовки у пациентов, у которых присутствует физическая зависимость от опиоидов. Синдром отмены может возникнуть при резком прекращении лечения или при снижении дозы.** **Сообщалось, что быстрое снижение дозы препарата Фендивия™ у пациентов с физической зависимостью от опиоидов приводило к тяжелому синдрому отмены и боли, не поддающейся лечению (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).** **Если пациент больше не нуждается в лечении, дозу препарата следует постепенно снижать, чтобы минимизировать симптомы отмены. Снижение с высокой дозы может занять недели или месяцы.** **Симптомы отмены опиоидов характеризуются некоторыми или всеми из следующих признаков: беспокойство, слезовыделение, ринорея, зевание, потоотделение, озноб, миалгия, мидриаз и сердцебиение. Также могут развиться другие симптомы, в том числе раздражительность, ажитация, чувство тревоги, гиперкинезия, тремор, слабость, бессонница, анорексия, спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея, повышенное артериальное**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий № 3 042044)

Старая редакция	Новая редакция
лекарственного средства. *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).	**давление, учащенное дыхание или учащение сердечных сокращений.** ***Расстройство, связанное с употреблением опиоидов (злоупотребление и зависимость)*** **Многократное применение фентанила может вызвать расстройство, связанное с употреблением опиоидов. Высокая доза и длительное лечение опиоидами может повысить риск развития расстройства, связанного с употреблением опиоидов. Злоупотребление или преднамеренное неправильное применение может привести к передозировке и/или летальному исходу. Риск развития расстройства, связанного с употреблением опиоидов, повышен у пациентов с расстройством, вызванным употреблением психоактивных веществ в личном или семейном (родители или братья/сестры) анамнезе, у курящих пациентов и у пациентов с другими психическими расстройствами (например, большое депрессивное расстройство, тревожность и личностные расстройства) в личном анамнезе.** **Перед началом и во время терапии препаратом Фендивия™ цели и план прекращения лечения необходимо согласовать с пациентом (см. раздел «Способ применения и дозы»). До и во время лечения пациента необходимо информировать о рисках и**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
Входящий МЗ-4260444)

Старая редакция	Новая редакция
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	**признаках расстройства, связанного с употреблением опиоидов. Следует рекомендовать пациентам обращаться в лечащему врачу в случае возникновения таких признаков.** **За состоянием пациентов, получающих опиоиды, необходимо наблюдать для выявления признаков расстройства, связанного с употреблением опиоидов, таких как соответствующее изменение поведения (например, слишком ранние обращения за следующей дозой), особенно у пациентов в группе повышенного риска. Необходимо опросить пациента для сбора сведений об одновременно применяемых опиоидах и психоактивных препаратах (таких как бензодиазепины). У пациентов с признаками и симптомами расстройства, связанного с употреблением опиоидов, необходимо рассмотреть вопрос о консультации со специалистом по зависимости. Если запланирована отмена опиоидного препарата, см. раздел «Особые указания».** *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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ № 426044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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	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* **Лечение следует рассматривать только если польза превышает**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий № 4260444)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
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. После применения или удаления пластыря следует вымыть руки	**риски.** 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. *Длительное применение препарата* Существует риск развития надпочечниковой недостаточности и риск снижения уровня половых гормонов при длительном применении лекарственного средства. *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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий № 4260444)

Старая редакция	Новая редакция
водой.	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 **(см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).** 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий ВЗ №4260444)

Старая редакция	Новая редакция
	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №426044)

Старая редакция	Новая редакция
	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №426044)

Старая редакция	Новая редакция
	Гиперальгезия, обусловленная опиоидами **Гиперальгезия, обусловленная опиоидами (ОИН), представляет собой парадоксальную реакцию на опиоид в виде усиления восприятия боли несмотря на стабильное или увеличенное воздействие опиоида. Эта реакция отличается от толерантности, когда для достижения того же обезболивающего эффекта или лечения рецидивирующей боли требуются более высокие дозы. ОИН может проявляться усилением боли, более генерализованной болью (то есть не очаговой) или болью от обычных (то есть в нормальных условиях не вызывающих боль) раздражителей (аллодиния) без признаков прогрессирования заболевания. В случае предполагаемой ОИН дозу опиоидов следует снизить или по возможности прекратить лечение.** *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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий №13-426044)

Изменение № 5 к ЛСР-005232/09-110717 С.

Старая редакция	Новая редакция
	После применения или удаления пластыря следует вымыть руки водой.

Менеджер по фармаконадзору, СНГ/
Уполномоченное лицо по фармаконадзору в ЕАЭС В.А. Марчук



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21115
(Входящий МЗ №4260444)