МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004366-070717
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЕНТАНИЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Фентанил

Международное непатентованное наименование: Фентанил

Химическое наименование:

N-Фенил-N-[1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-ил]пропанамид

Лекарственная форма: трансдермальная терапевтическая система (ТТС)

Состав на 1 трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) площадью 5,25/10,5/21/31,5/42 см^2.

Действующее вещество: фентанил - 2,1/4,2/8,4/12,6/16,8 мг, соответственно, для дозировок 12,5/25/50/75/100 мкг/ч.

Вспомогательные вещества:

адгезивный слой - полиакрилат «Duro-Tak 87-4287» - 24,2/48,3/96,6/144,9/193,2 мг, соответственно, для дозировок 12,5/25/50/75/100 мкг/ч;

подложка - сополимер полиэтилентерефталата и этиленвинилацетата - 27,3/54,6/109,2/163,8/218,4 мг, соответственно, для дозировок 12,5/25/50/75/100 мкг/ч;

защитная пленка - полиэтилентерефталат силиконизированный - 55,7/111,5/223,0/334,4/445,9 мг, соответственно, для дозировок 12,5/25/50/75/100 мкг/ч.

Описание:

Полупрозрачный прямоугольный пластырь (ТТС) с закругленными углами, полупрозрачной подложкой, бесцветным адгезивным слоем и прозрачной удаляемой защитной пленкой.

Фармакотерапевтическая группа: аналгезирующее наркотическое средство.

Относится к Списку II Перечня наркотических средств, психотропных ве-

ществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Код АТХ: N02AB03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фентанил – синтетический анальгетик, взаимодействующий преимущественно с μ-опиоидными рецепторами, повышает активность антиноцицептивной системы, увеличивает порог болевой чувствительности, нарушает передачу возбуждения по специфическому и неспецифическому болевым путям к ядрам таламуса, гипоталамуса, миндалевидному комплексу.

Основными терапевтическими эффектами препарата являются обезболивающий и седативный. Минимальная эффективная обезболивающая концентрация фентанила в плазме у пациентов, не применявших ранее опиоидных анальгетиков, составляет 0,3-1,5 нг/мл. Общее время действия препарата – 72 часа.

Оказывает угнетающее действие на дыхательный центр. Повышает тонус гладких мышц желчевыводящих путей, сфинктеров (в т.ч. мочеиспускательного канала, мочевого пузыря, сфинктера Одди), снижает перистальтику кишечника, улучшает всасывание воды из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Практически не оказывает влияние на артериальное давление (АД), снижает почечный кровоток. В крови повышает содержание амилазы и липазы. Способствует наступлению сна. Вызывает эйфорию.

Скорость развития лекарственной зависимости и толерантности к анальгетическому действию имеет значительные индивидуальные различия.

Фармакокинетика

Абсорбция

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) Фентанил обеспечивает постоянное системное высвобождение фентанила в течение 72 часов после аппликации. Фентанил высвобождается с относительно постоянной скоростью. Градиент концентрации между ТТС и низкими концентрациями в коже обеспечивает высвобождение фентанила. После аппликации препарата ТТС Фен-

танил концентрация фентанила в плазме крови постепенно увеличивается в течение первых 12-24 часов и остается постоянной в течение оставшегося периода времени. Уровень концентрации фентанила в плазме крови пропорционален размеру ТТС.

К концу 72-часовой аппликации достигается равновесная концентрация фентанила в плазме крови, которая поддерживается с помощью последующих аппликаций ТТС того же размера.

Фармакокинетическая модель показывает, что концентрации фентанила в плазме может увеличиваться в среднем на 14 % (в пределах от 0 до 26 %), если новая ТТС наклеена через 24 часа по сравнению с наклеенной через 72 часа, как рекомендуется.

Распределение

Связывание фентанила с белками плазмы крови составляет около 84 %.

Метаболизм

Фентанил – это соединение с высоким клиренсом, которое быстро метаболизируется в печени, преимущественно ферментом CYP3A4. Основной метаболит, норфентанил, неактивен. При трансдермальном введении фентанил не метаболизируется в коже, что было определено в исследованиях на кератоцитах человека и в клинических испытаниях (92 % дозы фентанила (ТТС), в неизмененном виде поступало в кровоток).

Выведение

После удаления ТТС Фентанил концентрация фентанила в плазме крови постепенно снижается, при этом период полувыведения составляет приблизительно 17 (13-22) часов после 24- часовой аппликации ТТС. После 72-часовой аппликации ТТС период полувыведения составляет приблизительно 20-27 часов.

Продолжающаяся абсорбция фентанила из кожи объясняет более медленное исчезновение препарата из плазмы крови по сравнению с внутривенным введением фентанила, когда период полувыведения составляет приблизительно 7 (3-12) часов.

Через 72 часа после внутривенного введения фентанила примерно 75 % дозы фентанила выводится с мочой, в основном в виде метаболитов и менее 10 % в неизмененном виде. Около 9 % выводится с калом, в основном в виде метаболитов.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Данные, полученные при исследованиях фентанила при внутривенном введении, позволяют предположить, что у пожилых пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, а кроме того, такие пациенты могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. В исследованиях препарата ТТС фентанил на здоровых добровольцах пожилого возраста установлено, что фармакокинетика фентанила у пожилых людей не отличается значительно от фармакокинетики у молодых здоровых людей, хотя у пожилых пик концентраций ниже и период полувыведения удлиняется примерно до 34 часов.

Пожилых пациентов следует тщательно наблюдать для выявления симптомов токсичности фентанила и при необходимости снизить дозу препарата ТТС фентанил.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика однократной дозы 50 мкг/ч была изучена у пациентов с циррозом печени. Несмотря на то, что время достижения максимальной концентрации и период полувыведения не изменялись, средние значения максимальной концентрации и площади под кривой концентрация-время увеличились на 35 % и 73 % соответственно. Пациентов с печеночной недостаточностью следует тщательно наблюдать для выявления симптомов токсичности фентанила и при необходимости снизить дозу препарата Фентанил ТТС.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные, полученные при исследованиях фентанила при внутривенном введении на пациентах после трансплантации почки, позволяют предположить, что клиренс фентанила у данной группы пациентов может быть сниженным. Пациентов с почечной недостаточностью, принимающих ТТС Фентанил, следует тщательно наблюдать для выявления симптомов токсичности фентанила и при необходимости снизить дозу препарата Фентанил ТТС.

Показания

Выраженная хроническая боль, которая адекватно купируется только с помощью опиоидных анальгетиков.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к фентанилу или к адгезивным веществам, входящим в состав системы;
- угнетение дыхательного центра, в том числе острое угнетение дыхания;
- острая боль или послеоперационные боли, требующие короткого периода лечения;
- беременность и период лактации;
- диарея на фоне псевдомембранозного колита, обусловленного цефалоспоринами, линкозамидами, пенициллинами;
- токсическая диарея;
- раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

- при хронических заболеваниях легких;
- при внутричерепной гипертензии;
- при опухолях мозга;
- при черепно-мозговых травмах;
- при брадиаритмиях;
- при артериальной гипотензии;
- при почечной и печеночной недостаточности;
- у пациентов с печеночной или почечной коликой, в том числе в анамнезе;

- при желчнокаменной болезни;

- при гипотиреозе;

- у пожилых, истощенных и ослабленных пациентов (см. раздел "Особые указания");

- при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости до установления диагноза;

- при общем тяжелом состоянии;

- при доброкачественной гипертрофии предстательной железы;

- при стриктурах мочеиспускательного канала;

- при лекарственной зависимости;

- при алкоголизме;

- при суицидальной наклонности;

- при гипертермии;

- при одновременном приеме инсулина, глюкокортикоидов, гипотензивных лекарственных средств и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

Применение при беременности и в период лактации

Данных относительно применения препарата ТТС Фентанил у беременных женщин недостаточно.

При внутривенном введении для анестезии наблюдалось прохождение фентанила через плаценту у беременных женщин. Отмечались случаи синдрома «отмены» у новорожденных детей, матери которых хронически применяли фентанил во время беременности.

Фентанил ТТС не следует применять при беременности за исключением случаев острой необходимости. Не рекомендуется использовать Фентанил ТТС при родах, т.к. данный препарат противопоказан для снятия острой боли или послеоперационной боли. Более того, т. к. фентанил проникает через плаценту, он может вызвать угнетение дыхания у новорожденного. Фентанил выделяется с грудным молоком и может вызвать седацию/ угнетение дыхания у детей. Следовательно, Фентанил ТТС не следует применять кормящим матерям.

Способ применения и дозы

Доза препарата Фентанил ТТС подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и должна регулярно оцениваться после аппликации. Фентанил ТТС следует наносить на плоскую поверхность кожи туловища или верхних отделов рук. Для аппликации рекомендуется выбрать место с минимальным волосяным покровом. Перед аппликацией волосы на месте аппликации следует состричь (не сбривать!). Если перед аппликацией пластыря место аппликации необходимо вымыть, то это следует сделать с помощью чистой воды. Не следует использовать мыло, лосьоны, масла или другие средства, так как они могут вызвать раздражение кожи или изменить ее свойства. Перед аппликацией кожа должна быть абсолютно сухой. Перед применением ТТС необходимо тщательно проверить на предмет повреждений. ТТС, поделенные на части, разрезанные или иным образом поврежденные, ни в каком случае не должны использоваться.

Фентанил ТТС следует наклеить сразу после извлечения из запаянного пакета. Для извлечения ТТС из пакета сложите верхнюю часть пакетика вдоль надреза (обозначен стрелкой) и оторвите ее. Затем откройте пакет так, как открывают книгу. Защитная пленка имеет разрез посредине. Сложите ТТС пополам посредине и удалите каждую половину защитной пленки, не прикасаясь пальцами к липкому слою. ТТС необходимо плотно прижать ладонью на месте аппликации на 30 секунд. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. После наклеивания ТТС вымойте руки чистой водой.

Фентанил ТТС рассчитана на непрерывное использование в течение 72 часов. Новая система может быть наклеена на другой участок кожи после удаления ранее наклеенного пластыря. На один и тот же участок кожи трансдермальная система может быть наклеена только с интервалом в несколько дней.

Подбор начальной дозы

Начальная доза препарата Фентанил ТТС подбирается, исходя из предшествующего использования опиоидных анальгетиков. Рекомендуется назначать

Фентанил ТТС пациентам, демонстрирующим опиоидную толерантность. Также учитываются другие факторы: общее состояние пациента, в т.ч. размер тела, возраст, степень истощения и степень опиоидной толерантности.

Пациенты, ранее принимавшие опиоиды

Для перехода от пероральных или парентеральных форм опиоидов к препарату Фентанил ТТС у пациентов с толерантностью к опиоидам необходимо руководствоваться «Переводом в эквивалентную обезболивающую дозу», представленным ниже. Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12,5 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Фентанил ТТС в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию.

Пациенты, ранее не принимавшие опиоиды

Опыт применения препарата Фентанил ТТС у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, ограничен. В случаях, когда необходимо назначение препарата Фентанил ТТС пациентам, ранее не принимавшим опиоиды, рекомендуется начинать с малых доз опиоидов быстрого высвобождения (например, морфин, трамадол и кодеин), эквивалентных 25 мкг/ч препарата Фентанил ТТС. После этого пациенты могут быть переведены на дозу 25 мкг/ч препарата Фентанил ТТС. Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12,5 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Фентанил ТТС в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию (см. «Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу»).

Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу

1. Рассчитать предшествующую 24-часовую потребность в анальгезии.

2. Перевести это количество в эквивалентную пероральную дозу морфина при помощи Таблицы 1. «Все внутримышечные и пероральные дозы опиоидных анальгетиков, приведенных в данной таблице, эквивалентны по обезболивающему эффекту 10 мг морфина в/м».

3. Найти требующуюся для пациента дозу препарата Фентанил ТТС, эквивалентную 24-часовой дозе морфина, с помощью таблицы 2 или 3:

а) Таблица 2 применима для пациентов, требующих перевода с другого режима введения опиоидов (отношение дозы перорального морфина к трансдермальной форме фентанила примерно 150:1).

б) Таблица 3 применима для пациентов, находящихся на стабильной, хорошо переносимой опиоидной терапии (отношение дозы перорального морфина к трансдермальной форме фентанила примерно 100:1).

Таблица 1: **Перевод в эквивалентную анальгезирующую дозу**

Название препарата	**Эквивалентная анальгезирующая доза, мг**	
	в/м*	**внутрь**
Морфин	10	30 (при регулярном введении)**
Омнопон	45	-
Гидроморфон	1,5	7,5
Метадон	10	20
Оксикодон	15	30
Леворфанол	2	4
Оксиморфон	1	10 (ректально)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	-
Кодеин	130	200
Бупренорфин	0,4	0,8 (сублингвально)

* Данные пероральные дозы рекомендованы при переходе от парентерального к пероральному способу введения.

** Соотношение силы действия морфина при внутримышечном / пероральном способе введения, основано на клиническом опыте, полученном при лечении пациентов с хроническими болями.

Таблица 2: **Рекомендованная начальная доза препарата Фентанил ТТС (в зависимости от суточной пероральной дозы морфина)**

Пероральная 24-часовая доза морфина, мг/сут	**Доза препарата Фентанил ТТС, мкг/ч**
<135	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

Таблица 3: **Рекомендованная начальная доза препарата Фентанил ТТС на основе суточной пероральной дозы морфина (для пациентов, находящихся на стабильной, хорошо переносимой опиоидной терапии)**

Пероральная 24-часовая доза морфина, мг/сут	**Доза препарата Фентанил ТТС, мкг/ч**
<44	12,5 - 25
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 Фентанил ТТС не может быть произведена менее чем через 24 часа после аппликации. Этот

промежуток времени обусловлен постепенным повышением концентрации фентанила в сыворотке после аппликации.

Для успешного перехода с одного препарата на другой предыдущая обезболивающая терапия должна отменяться постепенно после аппликации начальной дозы препарата Фентанил ТТС.

Подбор дозы и поддерживающая терапия

Для подбора дозы используют Фентанил ТТС 12,5 мкг/ч. ТТС следует заменять новой каждые 72 часа. Доза подбирается, соблюдая баланс между достижением необходимого обезболивания и переносимостью пациентом. Если после аппликации начальной дозы адекватное обезболивание не достигнуто, то через 3 дня доза может быть увеличена. Далее дозу можно увеличивать через каждые 3 дня.

В начале терапии у некоторых пациентов адекватная аналгезия может быть не достигнута в течение третьего дня аппликации ТТС при данном интервале дозирования, и в этом случае может потребоваться замена ТТС через 48 часов, а не через 72 часа. При уменьшении длительности аппликации путем досрочного снятия ТТС концентрация фентанила в плазме может увеличиваться.

Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 мкг/ч или 25 мкг/ч, однако, необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительной анальгезии (пероральные дозы морфина 45 мг/сут и 90 мг/сут примерно эквивалентны дозам препарата Фентанил ТТС 12,5 мкг/ч и 25 мкг/ч, соответственно).

Для достижения дозы более 100 мкг/ч могут одновременно использоваться несколько пластырей Фентанил ТТС.

При возникновении «прорывающихся» болей пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия.

При использовании дозы препарата Фентанил ТТС, превышающей 300 мкг/ч, некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные или альтернативные способы введения наркотических анальгетиков.

Побочное действие

Побочные эффекты приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10) и нечастые (>1/1000, <1/100), редкие (>1/10000, <1/1000) и очень редкие (<1/10000, включая отдельные случаи).

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, головокружение, головная боль; нечасто – гипоэстезия; очень редко – судороги (включая клонические судороги и большой эпилептический припадок), амнезия, спутанность сознания, потеря сознания.

Со стороны психики: очень часто – бессонница, часто – депрессия, тревожное состояние, спутанность сознания, галлюцинации; нечасто – дезориентация, эйфория; очень редко – ажитация.

Со стороны органов чувств: часто – вертиго; нечасто – миоз; очень редко – нечеткость зрения.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – угнетение дыхания; очень редко – респираторный дистресс-синдром, апноэ, брадипноэ, гиповентиляция, диспноэ (см. раздел «Передозировка).

Со стороны пищеварительной системы: *очень часто* – тошнота, рвота; часто – запор, боли в области живота, диарея, сухость во рту; нечасто – частичная кишечная непроходимость; *очень редко* – кишечная непроходимость, диспепсия.

Нарушение метаболизма и питания: часто – анорексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): часто – сердцебиение; нечасто – цианоз; очень редко – тахикардия, брадикардия, повышение или снижение АД.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечные спазмы; нечасто – подергивания мышц.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – эритема; нечасто – дерматит (в т.ч. аллергический и контактный), экзема и др. нарушения кожи.

Со стороны мочевыводящей системы: нечасто – задержка мочи.

Со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность; очень редко – анафилактический шок, анафилактические реакции.

Со стороны половой системы: нечасто – эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Прочие: часто – усталость, озноб, недомогание, астения, периферические отеки; нечасто – местные реакции в месте аппликации (в т.ч. дерматит, экзема, гиперчувствительность), синдром «отмены»; гриппоподобные симптомы; очень редко – ощущение изменения температуры тела, пирексия.

Как для других наркотических анальгетиков, при повторном применении препарата Фентанил ТТС может развиваться физическая и психическая зависимость и толерантность.

При переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению препарата Фентанил ТТС или в случае внезапного прекращения терапии возможны симптомы, характерные для отмены наркотических анальгетиков (тошнота, рвота, диарея, тревожное состояние, озноб).

Отмечались очень редкие случаи синдрома «отмены» у новорожденных детей, матери которых хронически применяли Фентанил ТТС во время беременности.

Передозировка

Симптомы: брадипноэ, апноэ, ригидность мышц, угнетение дыхательного центра, снижение АД, брадикардия.

Лечение: удаление пластыря ТТС, физическая и вербальная стимуляция (пациента надо «похлопывать» по щекам, звать по имени и т.д.), при необходимости – вспомогательная и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Внутривенное введение специфического антагониста - налоксона в дозах от 0,4 мг до 2 мг; при отсутствии эффекта через 2-3 мин введение налоксона повторяют. Следует учитывать возможность развития синдрома «отмены» при введении налоксона больным с зависимостью к морфину или фентанилу; в таких случаях дозы антагонистов следует увеличивать постепенно.

Симптоматическая и поддерживающая терапия: введение миорелаксантов,

ИВЛ, при брадикардии – введение 0,5-1 мл 1 % раствора атропина, при снижении АД – восполнение объема циркулирующей крови. Исчезновение анальгетического эффекта может привести к развитию резкого болевого приступа и выбросу катехоламинов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное использование других препаратов, оказывающих угнетающее действие на ЦНС, включая опиоиды, седативные и снотворные препараты, средства для общей анестезии, фенотиазины, транквилизаторы, центральные миорелаксанты, антигистаминные препараты, обладающие седативным эффектом, и алкогольные напитки, может повышать риск возникновения аддитивного супрессивного эффекта, гиповентиляцию легких, снижение АД, чрезмерную седацию, кому или приводить к летальному исходу (прием любого из указанных препаратов одновременно с применением Фентанил ТТС требует особого наблюдения за пациентом).

Одновременный прием ингибиторов цитохрома Р450 CYP3A4, может привести к увеличению концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение, как терапевтического действия, так и возможных побочных эффектов, развитие серьезного угнетения дыхания. В этих случаях следует тщательно контролировать состояние больного. Совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами изофермента CYP3A4 не рекомендуется, за исключением тщательного мониторирования пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Совместное применение препарата с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) может привести к понижению концентрации фентанила в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта. Может потребоваться коррекция дозы трансдермального фентанила. После прекращения терапии индукторами изофермента CYP3A4, эффекты индуктора уменьшаются постепенно, что может вызвать повышение концентрации фентанила в плазме крови. Это, в свою очередь, может вызвать усиление или продление терапевтического эффекта и выра-

женности побочных эффектов, что может привести к серьезному угнетению дыхания. В случае необходимости проводят тщательный мониторинг состояния пациента и корректировку дозы препарата.

Фентанил усиливает эффект гипотензивных лекарственных средств. β–Адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск развития брадикардии.

Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгезирующий эффект фентанила и устраняют его угнетающее влияние на дыхательный центр.

Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с м-холиноблокирующей активностью снижают риск развития брадикардии и снижения АД (особенно на фоне применения β–адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут увеличивать риск развития тахикардии и гипертензии; миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в т.ч. сукцинилхолин) не снижают риск развития брадикардии и гипертензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и повышают риск развития тяжелых побочных эффектов со стороны ССС.

Закись азота усиливает мышечную ригидность; эффект снижает бупренорфин.

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

Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО)

Не рекомендуется совместное назначение фентанила с ингибиторами МАО. Отмечались серьезные и непредсказуемые взаимодействия с ингибиторами МАО, с усилением эффектов опиоидов или усилением серотонинергических эффектов. Поэтому не рекомендуется назначать Фентанил ТТС ранее, чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО.

Серотонинергические препараты

Совместное применение фентанила с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), ингибиторы МАО могут повысить риск возникновения серотонинового синдрома – потенциально угрожающего жизни состояния.

Особые указания

Пациенты, у которых отмечались тяжелые побочные эффекты, должны находиться под тщательным наблюдением не менее 24 часов (в зависимости от симптомов) после удаления Фентанил ТТС, так как концентрация фентанила в плазме снижается постепенно и ее 50 % снижение достигается в течение приблизительно 17 (13-22) часов.

Фентанил ТТС следует хранить в недоступных для детей местах как до, так и после использования.

Фентанил ТТС нельзя разрезать.

Применение у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, не обладающих толерантностью к опиоидам.

При применении Фентанил ТТС у пациентов, ранее не принимавших опиоиды очень редко отмечались случаи значительного угнетения дыхания и/или смерти при применении в качестве начальной опиоидной терапии. Возможность развития серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции легких существует даже в случае применения минимальной дозы Фентанил ТТС в качестве начальной опиоидной терапии у пациентов, ранее не принимавших опиоиды. Рекомендуется назначать Фентанил ТТС пациентам, демонстрирующим опиоидную толерантность.

Угнетение дыхания

Как и при использовании других наркотических анальгетиков, при применении препарата Фентанил ТТС у некоторых пациентов может отмечаться значительное угнетение дыхания. Пациентов следует тщательно обследовать для выявления подобных эффектов. Угнетение дыхания может продолжаться и после удаления ТТС. Степень угнетения дыхания увеличивается с повыше-

нием дозы препарата Фентанил ТТС. Лекарственные средства, влияющие на ЦНС, могут усиливать угнетение дыхания.

Хронические заболевания легких

Фентанил может вызывать ряд тяжелых побочных эффектов у пациентов с хроническими обструктивными и другими заболеваниями легких. У таких пациентов опиоиды могут снижать возбудимость дыхательного центра и увеличивать сопротивление дыханию.

Повышение внутричерепного давления

Фентанил ТТС следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2. Такими пациентами являются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушения сознания или кома. Фентанил ТТС следует применять с осторожностью у пациентов с опухолью мозга.

Заболевания ССС

Фентанил может вызвать развитие брадикардии и, таким образом, его следует применять с осторожностью у пациентов с брадиаритмиями. Следует с осторожностью применять Фентанил ТТС у пациентов с артериальной гипотензией.

Печеночная недостаточность

Так как фентанил метаболизируется до неактивных метаболитов в печени, нарушение функции печени может привести к задержке выведения препарата. Пациенты с печеночной недостаточностью, принимающие Фентанил ТТС, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила, и при необходимости доза препарата Фентанил ТТС должна быть снижена. Опиоидные анальгетики могут повышать тонус гладкой мускулатуры ЖКТ и желчевыводящих путей.

Фентанил ТТС следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной коликой в анамнезе.

Почечная недостаточность

Менее 10 % фентанила выводится почками в неизменном виде, у фентанила нет известных активных метаболитов, которые выводились бы почками. Па-

циенты с почечной недостаточностью, принимающие Фентанил ТТС, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила и при необходимости доза препарата Фентанил ТТС должна быть снижена.

Серотониновый синдром

Следует соблюдать осторожность при совместном применении Фентанил ТТС с препаратами, влияющими на серотонинергическую нейротрансмиттерную систему. Совместное применение с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), а также с препаратами, снижающими метаболизм серотонина (включая ингибиторы МАО) может привести к развитию потенциально угрожающего жизни серотонинового синдрома. Данный синдром может возникать при приеме рекомендованных доз.

Серотониновый синдром может включать психические нарушения (ажитация, галлюцинации, кома), вегетативные нарушения (тахикардия, колебания артериального давления, гипертермия), нервномышечные нарушения (гиперрефлексия, нарушение координации, ригидность) и/или нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея).

При подозрении на развитие серотонинового синдрома терапию препаратом Фентанил ТТС следует отменить.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома CYP3A4

При совместном применении с ингибиторами цитохрома CYP3A4 (например, ритонавир, кетоконазол, итраконазол, тролеандомицин, кларитромицин, нелфинавир, нефадозон, верапамил, дилтиазем и амиодарон) возможно увеличение концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и возможных побочных эффектов (угнетение дыхания). В этих случаях пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача.

Следовательно, совместное применение трансдермальных форм фентанила

с ингибиторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением случаев, когда пациенты находятся под наблюдением врача. В случае появления симптомов угнетенного дыхания, доза препарата должна быть снижена.

Случайное воздействие ТТС

Случайное воздействие препарата Фентанил ТТС на кожу (особенно у детей) при тесном физическом контакте с пациентом, использующим ТТС, может привести к опиоидной передозировке. Пациенты должны быть предупреждены, что при случайном воздействии на кожу человека, не принимающего препарат, ТТС должна быть немедленно удалена. При симптомах передозировки см. Раздел «Передозировка».

Применение у пожилых пациентов

Данные, полученные при исследованиях внутривенного введения фентанила, позволяют предположить, что у пожилых пациентов будет снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, а кроме того, такие пациенты могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. Пожилые пациенты, принимающие Фентанил ТТС должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной передозировки фентанила и при необходимости доза препарата Фентанил ТТС должна быть снижена.

Влияние на ЖКТ

Опиоиды повышают тонус и уменьшают пропульсивные сокращения гладкой мускулатуры ЖКТ. В результате увеличивается время желудочно-кишечного транзита, что может быть причиной запоров. Пациенты должны быть проинформированы о мерах предотвращения запоров и профилактическом применении слабительных средств. Дополнительные меры предосторожности следует применять пациентам, страдающим хроническими запорами. Если присутствует или подозревается паралитическая кишечная непроходимость, лечение препаратом Фентанил ТТС должно быть прекращено.

Применение у истощенных и ослабленных пациентов

Поскольку у истощенных и ослабленных пациентов может снижаться кли-

ренс и удлиняться период полувыведения препарата, истощенные и ослабленные пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для выявления симптомов возможной передозировки, в этом случае доза препарата Фентанил ТТС должна быть снижена.

Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления

При повторном введении опиоидов может развиться толерантность, а также физическая и психическая зависимость. Ятрогенная зависимость при применении опиоидов отмечается редко.

Как и при применении других агонистов опиоидных рецепторов, возможны случаи злоупотребления фентанилом. Злоупотребление или преднамеренное использование препарата Фентанил ТТС не по назначению могут привести к передозировке и/или смерти. Пациенты, находящиеся в группе повышенного риска злоупотребления опиоидами, могут по-прежнему получать адекватную терапию наркотическими анальгетиками модифицированного высвобождения, однако, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления возможных признаков использования не по назначению, злоупотребления или возникновения зависимости.

Лихорадка/внешние источники тепла

Фармакокинетическая модель позволяет предположить, что концентрация фентанила в сыворотке крови может повышаться примерно на одну треть, если температура тела повышается до 40 °С. Следовательно, пациенты с лихорадкой должны находиться под постоянным наблюдением для выявления характерных для опиоидов побочных эффектов, и, при необходимости, последующей коррекции дозы. Отмечено увеличение высвобождения фентанила из ТТС при повышении температуры, в результате которого возможны передозировка и смерть пациента. Исследование на здоровых добровольцах показало, что при нагревании наклеенной Фентанил ТТС наблюдалось увеличение средних значений AUC на 120 % и C_{max} на 61 %. Всем пациентам необходимо избегать прямого воздействия на место аппликации Фентанил ТТС внешних источников тепла, таких как нагревательные лампы, лампы для

загара, интенсивные солнечные ванны, грелки, сауны, солярий, ванны с горячей водой и т.п.

Прекращение применения препарата

При необходимости прекращения применения Фентанил ТТС, замена данного препарата другими опиоидами должна проходить постепенно, начиная с низких доз. Такой режим замены препаратов необходим по причине постепенного снижения концентрации фентанила после удаления ТТС, при этом снижение концентрации фентанила на 50 % в сыворотке крови занимает 17 часов. Отмена опиоидной анальгезии всегда должна быть постепенной для того, чтобы предотвратить развитие синдрома «отмены».

Инструкция по утилизации Фентанил ТТС

Неиспользованные ТТС необходимо вернуть лечащему врачу для утилизации.

Использованные ТТС следует сложить пополам липкой стороной внутрь и самостоятельно утилизировать.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Фентанил ТТС может влиять на психические и/или физические функции, необходимые для выполнения потенциально опасной работы, такой как управление транспортными средствами и работа с механизмами. В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) со скоростью высвобождения 12,5/25/50/75/100 мкг/ч.

По 1 ТТС в саше из комбинированного материала «Упласт».

По 5 саше вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

В соответствии с правилами хранения наркотических средств, внесенных в список II «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их

прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей, как до, так и после использования.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

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

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25. Тел./ факс (495) 678-00-50 / 911-42-10. http://www.endopharm.ru.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1, стр. 2.

Заместитель директора по внедрению лекарственных препаратов
ФГУП «Московский эндокринный завод» Е.А. Ежова