МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ФЕНТАНИЛ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004366-100718
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: 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 концентрация 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 у взрослых и 22-25 часов у детей 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

Дети

В зависимости от массы тела, клиренс (л/ч/кг) на 80 % выше у детей в возрасте от 2 до 5 лет и на 25 % выше у детей в возрасте от 6 до 10 лет по сравнению с детьми в возрасте от 11 до 16 лет, которые имеют такой же клиренс, как и у взрослых.

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 ток-

сичности 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

Взрослые:

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

Дети:

Длительное применение при выраженной хронической боли у детей старше 2 лет, получавших опиоидные анальгетики.

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;
- токсическая диарея;
- раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации;
- одновременный прием ингибиторов моноаминооксидазы (ИМАО);
- детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- детский возраст до 16 лет, для детей ранее не получавших лечение опиоидными анальгетиками.

С осторожностью

- при хронических заболеваниях легких;
- при хронической констипации, при миастении гравис, при гиповолемии;
- 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.

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 фентанила подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и должна регулярно оцениваться после аппликации ТТС. Должна применяться наименьшая эффективная доза.

ТТС фентанила 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 трансдермальную систему необходимо тщательно проверить на предмет повреждений. ТТС, поделенные на части, разрезанные или иным образом поврежденные, ни в каком случае не должны использоваться.

ТТС фентанила следует наклеить сразу после извлечения из запаянного пакета. Для извлечения трансдермальной системы 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 трансдермальную систему пополам посредине и удалите

каждую половину защитной пленки, не прикасаясь пальцами к липкому слою. Трансдермальную систему 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.

ТТС фентанила 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 фентанила подбирается, исходя из предшествующего использования опиоидных анальгетиков. Рекомендуется назначать фентанил 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 фентанилу 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 фентанила в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию.

Пациенты, ранее не принимавшие опиоиды

В целом, трансдермальную терапевтическую систему не рекомендуется использовать у пациентов, ранее не принимавших опиоиды. Следует принять во внимание альтернативные пути введения (пероральный, парентеральный). В случаях, когда необходимо назначение фентанила пациентам, ранее не принимавшим опиоиды, рекомендуется начинать с малых доз опиоидов бы-

строго высвобождения (например, морфин, трамадол и кодеин), эквивалентных 25 мкг/ч фентанила. После этого пациенты могут быть переведены на дозу 25 мкг/ч фентанила.

Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12,5 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы фентанила в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию (см. «Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу»).

При наличии обстоятельств, препятствующих началу приёма пероральных опиоидных анальгетиков, при которых фентанил является единственно возможным методом лечения пациентов, не получающих опиоидные препараты, следует начать использование с минимальной дозы (12,5 мкг/ч). В подобном случае пациент должен находиться под строгим наблюдением. Вероятность возникновения серьёзной или угрожающей жизни гиповентиляции существует даже при использовании минимальной дозы фентанила в начале лечения.

Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу

Для пациентов, принимающих на данный момент опиоидные анальгетики, начальная доза фентанила должна быть подобрана в соответствии с суточной дозой ранее принимаемого опиоидного препарата. Для расчёта соответствующей начальной дозы фентанила следуйте представленным ниже этапам:

1. Рассчитать предшествующую 24-часовую потребность (мг/сутки) в анальгезии.

2. Перевести это количество в эквивалентную 24-часовую пероральную дозу морфина при помощи Таблицы 1.

3. Найти требующуюся для пациента дозу фентанила, эквивалентную 24-часовой дозе морфина, с помощью Таблицы 2 или 3:

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

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

Таблица 1: ***Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу (коэффициенты умножения для конвертации суточных доз предыдущего опиоидного препарата в равную по анальгетическому действию суточную пероральную дозу морфина (мг/день предыдущего опиоидного препарата × коэффициент = равная по анальгетическому действию суточная пероральная доза морфина)***

Предыдущий опиоидный анальгетик	Путь введения	Коэффициент умножения
морфин	перорально	1*
	парентерально	3
бупренорфин	сублингвально	75
	парентерально	100
кодеин	перорально	0,15
	парентерально	0,23**
фентанил	перорально	-
	парентерально	300
тапентадол	перорально	0,4
	парентерально	-
трамадол	перорально	0,25
	парентерально	0,3

* Показатели силы воздействия морфина при пероральном/внутримышечном пути введения основаны на клиническом опыте у пациентов с хронической болью.

** На основании исследований однократной дозы, в рамках которых с целью установления относительной активности выполнено сравнение каждого введённого внутримышечно активного вещества, представленного в данном

списке, с морфином. Пероральные дозы представляют собой дозы, рекомендованные при переходе с парентерального пути введения на пероральный путь введения.

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

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	**Доза фентанила (мкг/ч)**
< 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

* В ходе клинических испытаний эти значения суточных доз морфина использовались в качестве основы для перехода на фентанил.

Таблица 3: ***Рекомендованная начальная доза фентанила на основе суточной пероральной дозы морфина (для пациентов, находящихся на стабильной, хорошо переносимой опиоидной терапии): коэффициент пересчёта пероральной дозы морфина на трансдермальную дозу фентанила равен приблизительно 100:1.***

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	**Доза фентанила (мкг/ч)**
<44	12,5
45-89	25

90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта фентанила 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 фентанила.

Подбор дозы и поддерживающая терапия

ТТС следует заменять новой каждые 72 часа. Доза подбирается индивидуально, соблюдая баланс между достижением необходимого обезболивания и переносимостью пациентом.

Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 мкг/ч или 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании (пероральные дозы морфина 45 мг/сут и 90 мг/сут примерно эквивалентны дозам препарата фентанила 12,5 мкг/ч и 25 мкг/ч, соответственно). После повышения дозы может потребоваться до 6 дней, чтобы пациент достигнул равновесного уровня новой дозы. Следовательно, последующее повышение дозы возможно лишь после использования 2 трансдермальных систем с 72-часовым действием, содержащих более высокую дозу.

Для достижения дозы более 100 мкг/ч могут одновременно использоваться

несколько ТТС. Пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия при возникновении «прорывающихся» болей.

Некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные или альтернативные способы введения опиоидных анальгетиков при использовании дозы фентанила, превышающей 300 мкг/ч.

Если уровень анальгезии является недостаточным лишь при первом применении, спустя 48 часов ТТС фентанила можно заменить на пластырь, содержащий аналогичную дозу препарата, или доза может быть увеличена спустя 72 часа.

Если пластырь должен быть заменен ранее, чем через 72 часа после начала использования (например, пластырь отклеился), его следует заменить пластырем, содержащим аналогичную дозу, и наклеить его на другой участок кожи. Это может привести к повышенной концентрации препарата в сыворотке крови, в связи с чем пациент должен находиться под наблюдением.

Прекращение использования фентанила

При необходимости прекращения использования ТТС фентанила переход на другие опиоидные препараты следует осуществлять постепенно, начиная с низкой дозы и медленно повышая её. Это обусловлено тем, что после удаления пластыря концентрация фентанила снижается постепенно. Может потребоваться до 20 часов или более, чтобы концентрация фентанила в сыворотке крови снизилась на 50 %. В целом, прекращение любой опиоидной анальгезии должно быть постепенным, чтобы предотвратить синдром «отмены». Симптомы отмены возможны после прекращения приёма или после корректировки дозы препарата. Данные, указанные в таблицах 1, 2 и 3 не предназначены для перевода с фентанила на другие опиоидные препараты во избежание возможных случаев передозировки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста должны находиться под тщательным наблюде-

нием, и подбор дозы для них должен осуществляться на основании состояния пациента.

Данный препарат следует рассмотреть к применению у пациентов пожилого возраста, не получающих опиоидную терапию в настоящее время, лишь в том случае, если польза терапии превышает риск. В таком случае для начальной терапии следует использовать только фентанил в дозе 12,5 мкг/ч.

Почечная и печеночная недостаточность

Пациенты с недостаточностью функции печени или почек должны находиться под тщательным наблюдением, и подбор дозы для них следует проводить на основании состояния пациента. Данный препарат следует рассмотреть к применению у пациентов с недостаточностью функции печени или почек, не получающих в настоящее время опиоидную терапию, лишь в том случае, если польза терапии превышает риск. В таком случае для начальной терапии следует использовать дозу 12,5 мкг/ч.

Пациенты детского возраста

Дети 16 лет и старше

Следуйте инструкции по дозированию у взрослых пациентов.

Дети от 2 до 16 лет

ТТС фентанил следует назначать пациентам детского возраста (2-16 лет) с толерантностью к опиоидным препаратам, которые в настоящее время уже получают дозу опиоидного анальгетика, эквивалентную пероральной суточной дозе морфина, равной, как минимум, 30 мг. Для конвертации пероральных или парентеральных опиоидных анальгетиков в ТТС фентанил, см. «Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу» (Таблица 1) и Таблицу рекомендованных доз фентанила на основании пероральной суточной дозы морфина (Таблица 4).

Таблица 4: ***Рекомендованные дозы фентанила для пациентов детского возраста* на основании пероральной суточной дозы морфина*****

Пероральная 24-часовая	**Парентеральная 24-**	**Доза препарата**

доза морфина, мг/сут	часовая доза морфина, мг/сут	Фентанил ТТС, мкг/ч
30 – 44	10 - 14	12,5
45 – 134	15 - 44	25

*Конвертация в дозы фентанила, превышающие 25 мкг/ч, осуществляется в соответствии с показателями для взрослых (см. Таблицу 2).

**В клинических исследованиях данные диапазоны суточных пероральных доз морфина были использованы в качестве основы конвертации доз фентанила.

В двух исследованиях, проводимых при участии пациентов детского возраста, требуемая доза фентанила в трансдермальной терапевтической системе была подсчитана следующим образом: от 30 мг до 44 мг морфина перорально ежедневно или эквивалентная доза опиоидного препарата были заменены одним пластырем фентанила в дозе 12,5 мкг/ч. Следует отметить, что подобная схема конвертации для детей подходит лишь к переходу от перорального морфина (или его эквивалента) к пластырям фентанила. Данная схема не подлежит использованию для конвертации фентанила в другие опиоидные препараты в связи с наличием риска передозировки.

Анальгезирующий эффект первой ТТС фентанила не будет оптимальным в течение первых 24 часов. Следовательно, в течение первых 12 часов перехода на фентанил пациенту следует получить стандартную дозу предыдущего анальгетика. В течение следующих 12 часов анальгезирующие препараты следует применять в соответствии с клинической необходимостью. В течение минимум 48 часов после первого применения ТТС фентанила или повышения его дозы необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на предмет возникновения побочных эффектов, которые могут включать гиповентиляцию.

ТТС фентанила не следует использовать у детей младше 2 лет в связи с тем, что исследования по безопасности и эффективности на пациентах данной

возрастной группы не проводилось.

Подбор дозы и поддерживающая терапия у детей

ТТС фентанила подлежит замене каждые 72 часа. Подбор дозы должен осуществляться индивидуально до достижения баланса между анальгезирующим эффектом и переносимостью. Повышение дозы следует осуществлять не ранее, чем через 72 часа после предыдущего повышения. Если фентанил не обеспечивает достаточного анальгезирующего эффекта, дополнительно следует использовать морфин или другой короткодействующий опиоидный препарат. В зависимости от наличия необходимости в дополнительном обезболивании и болевого статуса ребенка возможно принятие решения о повышении дозы. Повышение дозы следует осуществлять на 12,5 мкг/ч единовременно.

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).

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: сонливость, головокружение, головная боль;

нечасто: тремор, парестезия;

очень редко: гипоэстезия, судороги (включая клонические судороги и большой эпилептический припадок), амнезия, спутанность сознания, потеря сознания.

Нарушения психики

часто: бессонница, депрессия, тревожное состояние, спутанность сознания, галлюцинации;

нечасто: дезориентация, эйфория, ажитация.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: нечеткость зрения;

редко: миоз.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

часто: вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: диспноэ;

нечасто: угнетение дыхания, респираторный дистресс-синдром;

очень редко: апноэ, гиповентиляция;

частота неизвестна: брадипноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, запор, рвота;

часто: боли в области живота, боли в верхних отделах живота, диарея, сухость во рту, диспепсия;

нечасто: кишечная непроходимость;

редко: частичная кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто: анорексия.

Нарушения со стороны сердца

часто: сильное сердцебиение, тахикардия;

нечасто: цианоз, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

часто: гипертензия;

нечасто: гипотензия.

Нарушения со стороны скететно-мышечной системы и соединительной ткани

часто: мышечные спазмы;

нечасто: подергивания мышц.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

часто: эритема, зуд, сыпь, гипергидроз;

нечасто: дерматит (в т.ч. аллергический и контактный), экзема и другие нарушения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: задержка мочи.

Нарушения со стороны иммунной системы

часто: гиперчувствительность;

частота неизвестна: анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез

нечасто: эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: усталость, озноб, недомогание, астения, периферические отеки;

нечасто: реакции в месте аппликации (в т.ч. гиперчувствительность), синдром «отмены», гриппоподобные симптомы, ощущение изменения температуры тела, пирексия*;

редко: дерматит в месте аппликации, экзема в месте аппликации.

*Присвоенная категория частоты (нечасто) основана на анализе частоты, установленной в ходе клинических исследований с участием только взрослых и детей с болью неонкологической этиологии.

Как для других опиоидных анальгетиков, при повторном применении фентанила может развиваться физическая и психическая зависимость и толерантность.

При переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению фентанила или в случае внезапного прекращения терапии возможны симптомы, характерные для отмены опиоидов (тошнота, рвота, диарея, тревожное состояние, озноб). Отмечались очень редкие случаи синдрома «отмены» у новорожденных детей, матери которых хронически применяли фентанил во время беременности.

При одновременном применении фентанила с сильнодействующими серотонинергическими препаратами были зарегистрированы случаи серотонинового синдрома.

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 пациентам 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.

Угнетение дыхания при передозировке может длиться дольше периода действия антагониста опиоидов. Интервалы между внутривенными введениями антагониста опиоидов должны быть тщательно выверены, поскольку после удаления пластыря возможна повторная наркотизация, и может потребоваться повторное введение налоксона или проведение его длительной инфузии. Исчезновение анальгетического эффекта может привести к появлению острой боли и выбросу катехоламинов. При клинической необходимости необходимо начать и продолжить вентиляцию, в том числе с применением воздуховодов или эндотрахеальной интубации с применением кислорода и искусственной вентиляции, если это необходимо. Кроме того, необходимо поддерживать физиологическую температуру тела и водный баланс.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой препарата

Лекарственные препараты центрального действия и алкоголь

Одновременное использование других препаратов, оказывающих угнетаю-

щее действие на центральную нервную систему (включая опиоиды, седативные и снотворные препараты, средства для общей анестезии, фенотиазины, транквилизаторы, антигистаминные препараты, обладающие седативным эффектом, и алкогольные напитки) и центральных миорелаксантов может повышать риск возникновения аддитивного супрессивного эффекта, вызывать гиповентиляцию легких, снижение АД, чрезмерную седацию, кому или приводить к летальному исходу (прием любого из указанных препаратов одновременно с применением фентанила требует особого наблюдения за пациентом).

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

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

Серотонинергические препараты

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

Совместное применение со смешанными агонистами/антагонистами опиоидных рецепторов

Применение препарата совместно с бупренорфином, налбуфином или пентазоцином не рекомендуется. Они обладают высокой афинностью к опиоидным рецепторам с относительно низкой внутренней активностью, и, следовательно, частичным антагонизмом в отношении анальгетического эффекта фентанила, и могут вызывать симптомы синдрома «отмены» у пациентов с опиоидной зависимостью.

Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой препарата

Ингибиторы CYP3A4

Фентанил – активное вещество с высоким клиренсом, быстро и в значительной мере подвергающееся метаболизму, главным образом, под действием CYP3A4.

Одновременный прием фентанила с ингибиторами цитохрома P450 3A4 (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. Ожидается, что взаимодействие с сильными ингибиторами CYP3A4 будет более сильным, чем со слабыми или умеренными ингибиторами CYP3A4. Были отмечены случаи серьезного угнетения дыхания после применения ингибиторов CYP3A4 с трансдермальными формами фентанила, включая один случай смерти после одновременного применения с умеренным ингибитором CYP3A4. Совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением тщательного мониторирования пациентов. К активным веществам, которые могут приводить к увеличению концентраций фентанила, относятся: амиодарон, циметидин, кларитромицин, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ритонавир, верапамил, вориконазол, а также многие другие лекарственные препараты. После кратковременного внутривенного введения фентанила на фоне применения слабых, умеренных или сильных ингибиторов CYP3A4 снижение клиренса фентанила обычно составляет < 25 %, однако, на фоне применения ритонавира (сильный ингибитор CYP3A4) клиренс фентанила снижается в среднем на 67 %. Выраженность взаимодействия ингибиторов CYP3A4 с фентанилом при длительном трансдермальном введении последнего неизвестна, но она может быть сильнее взаимодействия, развивающегося при кратковременном внутривенном введении.

Индукторы CYP3A4

Совместное применение препарата с индукторами изофермента CYP3A4 (например, с рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином) может привести к понижению концентрации фентанила в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта. Применять фентанил одновременно с индукторами CYP3A4 следует с осторожностью. Может потребоваться коррекция дозы трансдермального фентанила или его замена на анальгетик с другим активным веществом. При планировании прекращения одновременного применения фентанила с индуктором CYP3A4 следует снизить дозу фентанила с проведением тщательного наблюдения за пациентом. Эффекты индукторов CYP3A4 уменьшаются постепенно, что может вызвать повышение концентрации фентанила в плазме крови. Это, в свою очередь, может вызвать усиление или продление терапевтического эффекта и выраженности побочных эффектов, что может привести к серьезному угнетению дыхания. До стабилизации эффектов препарата проводят тщательный мониторинг состояния пациента и корректировку дозы препарата. К активным веществам, которые могут приводить к снижению концентрации фентанила, относятся такие препараты как: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин (данный список не является исчерпывающим).

Фентанил усиливает эффект гипотензивных лекарственных средств. Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск брадикардии. Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с ваголитической активностью (в том числе панкурония бромид) снижают риск брадикардии и гипотензии (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут увеличивать риск тахикардии и гипертензии; миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в том числе сукцинилхолин), не снижают риск брадикардии и гипертензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и увеличивают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Закись азота усиливает мышечную ригидность; эффект снижает бупренорфин.

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

Пациенты детского и подросткового возраста

Исследования взаимодействия с другими препаратами проводились только с участием взрослых лиц.

Особые указания

Пациенты, у которых отмечались тяжелые побочные эффекты, должны находиться под тщательным наблюдением не менее 24 часов (в зависимости от симптомов) после удаления ТТС, так как концентрация фентанила в плазме снижается постепенно, и ее 50 % снижение достигается спустя 20-27 часов после удаления пластыря.

Следует проинструктировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, что ТТС содержит активное вещество в количестве, которое может привести к смертельному исходу, особенно у ребенка. В связи с этим ТТС следует хранить в недоступных для детей местах как до, так и после использования.

ТТС нельзя разрезать.

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

При применении ТТС у пациентов, ранее не принимавших опиоиды очень редко отмечались случаи значительного угнетения дыхания и/или смерти при применении в качестве начальной опиоидной терапии, особенно у пациентов, болевой синдром которых не был вызван онкологическим заболеванием. Вероятность развития серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции легких существует даже в случае применения минимальной дозы ТТС в качестве начальной опиоидной терапии у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, особенно у пациентов пожилого возраста или пациентов с почечной или печеночной недостаточностью. Склонность к развитию толерантности варьирует между пациентами в широком диапазоне. Рекомендуется назначать

ТТС пациентам, демонстрирующим опиоидную толерантность.

Угнетение дыхания

При применении препарата у некоторых пациентов может отмечаться значительное угнетение дыхания. Пациентов следует тщательно обследовать для выявления подобных эффектов. Угнетение дыхания может продолжаться и после удаления ТТС. Частота возникновения угнетения дыхания увеличивается с повышением дозы препарата.

Лекарственные средства, угнетающие активность центральной нервной системы, 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 повышать резистентность дыхательных путей.

Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления

При повторном введении опиоидов может развиться толерантность, а также физическая и психическая зависимость.

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

Состояния центральной нервной системы, включая повышенное внутричерепное давление

Следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2. Такими пациентами яв-

ляются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушения сознания или кома. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с опухолью головного мозга.

Сердечно-сосудистые заболевания

Фентанил может вызвать брадикардию, и, таким образом, его следует применять с осторожностью у пациентов с брадиаритмиями.

Артериальная гипотензия

Опиоидные анальгетики могут вызывать гипотензию, особенно у пациентов с острой формой гиповолемии. Выраженная симптоматическая гипотензия и/или гиповолемия должны быть стабилизированы до начала лечения фентанилом в форме ТТС.

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 препарат, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила, и, при необходимости, доза препарата должна быть снижена. Опиоидные анальгетики могут повышать тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной коликой в анамнезе.

Почечная недостаточность

Несмотря на то, что почечная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на выведение фентанила, препарат следует использовать с осторожностью, так как в данной популяции пациентов фармакокинетика фентанила не была изучена. Пациенты с почечной недостаточностью, принимающие препарат, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила, и, при необходимости, доза препарата должна быть снижена.

Лихорадка/внешние источники тепла

Показатели концентрация фентанила могут быть увеличены при повышении температуры кожи. 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. Всем пациентам необходимо избегать прямого воздействия внешних источников тепла, таких как нагревательные лампы, лампы для загара, интенсивные солнечные ванны, грелки, сауны, солярий, ванны с горячей водой и т.п. на место аппликации ТТС.

Серотониновый синдром

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата 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 моноаминоксидазы), 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 желудочно-кишечной системы (тошнота, рвота, диарея).

При подозрении на развитие серотонинового синдрома терапию препаратом следует отменить.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома CYP3A4

При совместном применении с ингибиторами цитохрома CYP3A4 (например,

ритонавир, кетоконазол, итраконазол, тролеандомицин, кларитромицин, нелфинавир, нефазодон, верапамил, дилтиазем и амиодарон) возможно увеличение концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и развитие возможных побочных эффектов (угнетение дыхания). Таким образом, совместное использование препарата и ингибиторов CYP3A4 не рекомендовано, за исключением случаев, когда польза превышает повышенный риск развития нежелательных эффектов. Как правило, перед первым нанесением ТТС пациенту следует выждать 2 дня после прекращения лечения ингибиторами CYP3A4. Однако, продолжительность действия ингибиторов CYP3A4 может варьировать, и в случае применения ингибиторов CYP3A4 с длительным периодом полувыведения, например, амиодарона, или ингибиторов, активность которых изменяется во времени: эритромицина, иделалисиба, никардипина или ритонавира, перед началом использования препарата следует выждать больший срок. Таким образом, перед первым использованием ТТС следует обратить внимание на показатели периода полувыведения активных веществ и длительность ингибирующего эффекта, указанные в инструкции по применению препаратов. Пациент, использующий препарат, должен выждать, как минимум, 1 неделю после удаления последнего пластыря до начала терапии ингибиторами CYP3A4. В случае, когда избежать совместного применения с ингибиторами CYP3A4 не представляется возможным, пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача на предмет развития признаков или симптомов повышенных или продленных терапевтических эффектов и побочных эффектов фентанила (в частности, угнетения дыхания). В случае появления симптомов угнетенного дыхания, доза препарата должна быть снижена, или прием препарата должен быть приостановлен.

Случайное воздействие ТТС

Случайное воздействие препарата на кожу человека, которому его использование не показано (особенно у детей), при нахождении в одной постели или 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.

Применение у пожилых пациентов

Данные, полученные при исследованиях внутривенного введения фентанила, 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. Пожилые пациенты, принимающие препарат, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, и, при необходимости, доза препарата должна быть снижена.

Влияние на ЖКТ

Опиоиды повышают тонус и уменьшают пропульсивные сокращения гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. 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 должно быть прекращено.

Пациенты с миастенией гравис

Возможно возникновение (мио)клонических судорог неэпилептического характера. Пациентам с миастенией гравис следует использовать препарат с осторожностью.

Совместное применение со смешанными агонистами/антагонистами опиоидных рецепторов

Совместное применение с бупренорфином, налбуфином или пентазоцином

не рекомендовано.

Пациенты детского возраста

Препарат не следует использовать у детей, ранее не получавших лечение опиоидными препаратами. Существует вероятность развития серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции вне зависимости от дозы ТТС. Использование препарата детьми в возрасте младше 2 лет не было изучено. Препарат подлежит использованию исключительно детьми в возрасте от 2 лет и старше, ранее получавших лечение опиоидными анальгетиками. Во избежание случайного проглатывания детьми следует тщательно выбирать участок кожи для наклеивания ТТС и следить за плотностью приклеивания.

Прекращение применения препарата

При необходимости прекращения применения препарата, 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 20 часов или более. Отмена опиоидной анальгезии всегда должна быть постепенной для того, чтобы предотвратить развитие синдрома «отмены».

Возникновение симптомов синдрома «отмены» опиоидных анальгетиков также возможно у некоторых пациентов после смены препарата или изменения дозы.

Для того, чтобы избежать завышенной оценки дозы нового обезболивающего препарата и возможной передозировки, Таблицы 1, 2 и 3 должны использоваться исключительно для перехода с других опиоидных анальгетиков на препарат, а не наоборот.

Удаление ТТС

Использованные ТТС следует сложить пополам липкой стороной внутрь и самостоятельно утилизировать. Неиспользованные ТТС необходимо вернуть лечащему врачу для уничтожения. До начала использования препарат следует хранить в запечатанном пакете.

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