

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФЕНТАНИЛ, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 0,05 мг/мл.

Международное непатентованное наименование

Fentanyl.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна ампула содержит *действующее вещество* – фентанил - 0,1 мг.

Список вспомогательных веществ см. в разделе б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- в малых дозах обеспечивает обезболивание при кратковременных хирургических вмешательствах;
- в больших дозах для обезболивания и уменьшения частоты спонтанного дыхания при искусственной вентиляции легких;
- в комбинации с нейролептическими средствами для нейролептанальгезии;
- выраженный болевой синдром различной этиологии, такой как при инфаркте миокарда;
- для вводимого наркоза;
- для премедикации;
- в качестве дополнительного средства при операциях под местной анестезией.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Фентанил может быть введен внутривенным или внутримышечным путем. Внутривенно детям и взрослым лекарственный препарат можно вводить болюсно или в виде инфузии.

Фентанил должен использоваться только высококвалифицированным персоналом и при наличии условий для проведения искусственной вентиляции легких (см. раздел 4.4).

Во избежание брадикардии рекомендуется вводить антихолинергические средства непосредственно перед введением анестетика.

Дозу фентанила необходимо подбирать индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, физического состояния, сопутствующих заболеваний, применения с другими лекарственными препаратами, объема операции и анестезии.

Взрослые

	Начальная доза, мкг	Поддерживающая доза, мкг
С сохранением спонтанного дыхания	50-200	50
При искусственной вентиляции легких	300-3500	100-200

Дозы более 200 мкг используются исключительно для проведения анестезии. Для премедикации 1-2 мл лекарственного препарата вводят внутримышечно за 45 минут до вводного наркоза.

После внутривенного введения у пациентов без проведения премедикации 2 мл фентанила могут обеспечить адекватную анальгезию в течение 10-20 минут для проведения операций с низкой интенсивностью болевых ощущений. Болюсное введение 10 мл фентанила может обеспечить анальгезию около 1 часа, используется при проведении операций со средней интенсивностью болевых ощущений. Введение фентанила в дозе 50 мкг/кг обеспечивает анальгезию в течение 4-6 часов для проведения операций с высокой интенсивностью болевых ощущений.

Фентанил может быть введен путем внутривенной инфузии.

Пациентам, которые находятся на искусственной вентиляции легких, возможно быстрое введение ударной дозы фентанила со скоростью приблизительно 1 мкг/кг/минуту в течение первых 10 минут, с последующим введением со скоростью приблизительно 0,1 мкг/кг/минуту. Альтернативным путем введения ударной дозы может быть болюсное введение. Скорость инфузии следует титровать согласно индивидуальному ответу пациента; возможно, понадобится уменьшение скорости введения. Введение следует прекратить примерно за 40 минут до окончания операции, за исключением случаев, когда планируется продолжить искусственную вентиляцию легких и после операции.

При сохранении спонтанного дыхания могут потребоваться более низкие скорости введения фентанила, например, 0,05-0,08 мкг/кг/минуту. Более высокие скорости введения лекарственного препарата (вплоть до 3 мкг/кг/минуту) применяются для проведения операций на сердце.

Дети

Дети в возрасте от 12 до 17 лет: режим дозирования такой же, как и у взрослых.

Стандартный режим дозирования у детей от 2 до 11 лет:

	Возраст	Начальная доза, мкг	Поддерживающая доза, мкг
С сохранением спонтанного дыхания	2-11 лет	1-3 мкг/кг	1-1,25 мкг/кг
При искусственной вентиляции легких	2-11 лет	1-3 мкг/кг	1-1,25 мкг/кг

У детей используется для анальгезии во время проведения операции, усиления анестезии с сохранением спонтанного дыхания. Проведение анальгезии у детей, у которых сохранено спонтанное дыхание, следует использовать только как дополнение к анестезиологическим мероприятиям или как дополнение к процессу седации (или как часть техники седация/анальгезия) при условии наличия квалифицированного персонала и оборудования для проведения интубации трахеи и искусственного дыхания (см. раздел 4.4).

Пожилые и ослабленные пациенты

Следует уменьшить начальную дозу у пожилых (старше 65 лет) и ослабленных пациентов. Эффект начальной дозы следует принимать во внимание при определении поддерживающих доз.

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением существует риск передозировки, если доза рассчитывается исходя из массы тела. При применении у таких пациентов дозировку следует рассчитать в соответствии с их расчетной мышечной массой.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью следует рассмотреть возможность снижения дозы, а также необходимо тщательное наблюдение пациентов на наличие признаков токсичности фентанила (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к фентанилу или к любому другому вспомогательному веществу, указанному в разделе 6.1;
- состояния, сопровождающиеся угнетением дыхания, обструктивные заболевания дыхательных путей;
- одновременное применение с ингибиторами МАО и в течение 2-х недель после их прекращения.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Фентанил следует назначать только в условиях, позволяющих контролировать дыхательные пути, и персоналом, обученным правильно контролировать дыхательные пути.

После внутривенного введения фентанила может произойти временное падение артериального давления, особенно у пациентов с гиповолемией. Должны быть приняты соответствующие меры для поддержания стабильного артериального давления.

Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления

При повторном применении опиоидов возможно развитие толерантности, физической и психической зависимости. Риск увеличивается у пациентов, злоупотребляющих психоактивными веществами (включая злоупотребление наркотиками или алкоголизм). С увеличением дозы опиоидов возрастает риск передозировки. Опиоиды не следует использовать в течение длительного периода времени, за исключением тех случаев, когда другие лекарственные препараты не купируют боль. Применение опиоидных анальгетиков связано с риском развития индуцированной опиоидами гипералгезии (опиоид-индуцированная гипералгезия). Чаще данное состояние возникает при длительном применении опиоидных анальгетиков и/или в высоких дозах, диагностика гипералгезии затруднена, что может привести к повышению дозы опиоидов, таким образом, увеличивая риск угнетения дыхания. Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС), включая алкоголь, может привести к глубокому седативному эффекту, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное назначение опиоидного анальгетика и бензодиазепинов или других препаратов угнетающих ЦНС возможно только в случае крайней необходимости у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения не применимы.

Синдром отмены

Повторное введение через короткие промежутки времени в течение длительных периодов может привести к развитию синдрома отмены после прекращения терапии, что может проявляться возникновением следующих нежелательных реакций: тошнота, рвота, диарея, беспокойство, озноб, тремор и потливость.

Угнетение дыхания

Глубокая анальгезия сопровождается выраженной респираторной депрессией, которая может сохраняться или повторяться в послеоперационном периоде, поэтому пациенты должны оставаться под надлежащим наблюдением.

При введении фентанила в дозах, превышающих 200 мкг, происходит значительное угнетение дыхания. Этот эффект, как и другие фармакологические эффекты фентанила, может быть обратимым при использовании конкретного антагониста опиоидов, однако могут потребоваться дополнительные дозы, так как дыхательная депрессия может длиться дольше, чем действие опиоидного антагониста.

Оборудование для реанимации и антагонисты опиоидов при необходимости должны быть легко доступны. Гипервентиляция во время анестезии может изменить ответ пациента на концентрацию CO₂ и вызвать угнетение дыхания в послеоперационном периоде.

Применение фентанила во время родов может привести к угнетению дыхания новорожденного.

Нарушения со стороны сердца

Брадикардия, вплоть до остановки сердца, может возникнуть у пациента, если он получил недостаточное количество антихолинергических средств, или, когда фентанил применяется в комбинации с мышечными релаксантами, не обладающими ваголитической активностью. Брадикардию можно купировать введением атропина.

Мышечная ригидность

У пациентов возможно развитие ригидности мышц, включая грудные мышцы, которую можно избежать следующими способами: медленная внутривенная инъекция (обычно достаточная для более низких доз), премедикация бензодиазепинами и использование миорелаксантов.

Кроме того, возможно развитие (мио) клонических движений неэпилептогенного характера.

Специальные условия дозирования

Следует избегать использования быстрых болюсных инъекций опиоидов у пациентов с нарушениями деятельности мозга; у таких пациентов временное снижение среднего артериального давления может иногда сопровождаться кратковременным снижением перфузионного давления головного мозга.

Пожилым и ослабленным пациентам рекомендуется уменьшить дозы.

Применение фентанила требует осторожности у пациентов со следующими состояниями: неконтролируемый гипотиреоз, заболевания легких, сниженный дыхательный объем, алкоголизм, нарушения функции печени или почек. Такие пациенты требуют более длительного послеоперационного мониторинга.

Пациентам, находящимся длительное время на терапии опиоидами или с наличием опиоидной зависимости, могут потребоваться более высокие дозы фентанила.

Миастения гравис

У пациентов с миастенией гравис следует внимательно подходить к рассмотрению вопроса об использовании определенных антихолинергических средств и средств, блокирующих нервно-мышечную передачу, до и во время проведения общей анестезии, которая включает в себя внутривенное введение фентанила.

Взаимодействие с нейролептиками

Если фентанил вводится с нейролептиком, необходимо учитывать специфические свойства каждого препарата, особенно их разницу в длительности воздействия. При использовании данной комбинации отмечена высокая частота гипотонии. Нейролептики могут вызывать экстрапирамидные симптомы, которые можно контролировать с помощью антипаркинсонических лекарственных препаратов.

Нарушения со стороны желчевыводящих путей

Как и при применении других опиоидов, благодаря своим эффектам, применение фентанила может привести к увеличению давления в желчных протоках, в отдельных случаях могут наблюдаться спазмы сфинктера Одди.

Серотониновый синдром

Следует соблюдать осторожность при совместном применении фентанила с препаратами, влияющими на серотонинергические нейромедиаторные системы.

Совместное применение с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также с препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (включая ингибиторы моноаминоксидазы), что может привести к развитию угрожающего для жизни серотонинового синдрома. Развитие серотонинового синдрома может произойти в пределах рекомендуемой дозы.

Серотониновый синдром может проявляться изменением психического статуса (беспокойство, галлюцинации, кома), расстройствами вегетативной нервной системы (тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермия), нервно-мышечными нарушениями (гиперрефлексия, нарушение координации, ригидность) и/или желудочно-кишечными симптомами (тошнота, рвота, диарея).

При подозрении на серотониновый синдром следует немедленно прекратить применение фентанила.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Влияние других лекарственных препаратов на фентанил

Препараты, угнетающие ЦНС

Использование премедикации опиоидами, барбитуратов, бензодиазепинов, нейролептиков, общих анестетиков и других неселективных депрессантов ЦНС (например, алкоголя) может усиливать или продлевать угнетение дыхания фентанилом. При применении таких лекарственных препаратов дозу фентанила следует уменьшить. Одновременное применение с фентанилом у пациентов со спонтанным дыханием может увеличить риск угнетения дыхания, глубокой седации, комы и смерти.

Ингибиторы цитохрома P450 3A4 (CYP3A4)

Фентанил, препарат с высоким клиренсом, быстро и в значительной степени метаболизируется, главным образом, CYP3A4. Совместное применение с ингибиторами CYP3A4 может привести к снижению клиренса фентанила. При однократном применении фентанила период риска угнетения дыхания может быть продлен, что может потребовать особого ухода за пациентом и более длительное наблюдение. При введении нескольких доз увеличивается риск острой и/или отсроченной дыхательной недостаточности, может потребоваться снижение дозы, чтобы избежать накопления фентанила.

Пероральный прием ритонавира (один из наиболее сильных ингибиторов CYP3A4) уменьшает клиренс фентанила на две трети, несмотря на это пиковая концентрация в плазме после применения однократной дозы фентанила не меняется.

Итраконазол (мощный ингибитор CYP3A4) в дозе 200 мг/день перорально в течение 4-х дней не оказывает существенного влияния на фармакокинетику однократной дозы фентанила.

При совместном применении флуконазола или вориконазола (умеренные ингибиторы CYP3A4) и фентанила возможно усиление и/или увеличение продолжительности действия фентанила.

Совместное применение фентанила и мышечных релаксантов, не обладающих ваголитическими свойствами, может привести к возникновению брадикардии, вплоть

до остановки сердца.

Серотонинергические препараты

Совместное применение с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также с ингибиторами моноаминоксидазы может увеличивать риск развития серотонинового синдрома (см. разделы 4.3 и 4.4).

Влияние фентанила на другие препараты

После введения фентанила доза других препаратов, угнетающих ЦНС, должна быть уменьшена. Особенно это важно после операции, поскольку глубокая анальгезия сопровождается выраженным угнетением дыхания, которое может персистировать или снова возникать в послеоперационном периоде. Применение препаратов, угнетающих ЦНС, таких как бензодиазепин, в течение этого периода может диспропорционально увеличивать риск развития угнетения дыхания.

Фентанил значительно увеличивает концентрацию этомидаата в плазме, при этом общий клиренс в плазме и объем распределения этомидаата уменьшается без изменения периода полувыведения.

Одновременное применение фентанила и мидазолама внутривенно приводит к увеличению периода полувыведения и снижению плазменной концентрации мидазолама. В связи с этим дозы препаратов должны быть уменьшены при их совместном применении.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных относительно применения фентанила у беременных женщин недостаточно. Фентанил проникает через плаценту на ранних сроках беременности. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Применение фентанила во время родов (включая кесарево сечение) не рекомендуется, так как фентанил проникает через плаценту и может угнетать спонтанное дыхание у новорожденного. В случае если фентанил применяется, необходимо наличие условий для проведения искусственной вентиляции легких, а также антагонистов опиоидов для применения у ребенка.

Лактация

Фентанил экскретируется с грудным молоком, поэтому необходимо отказаться от кормления грудью или использования грудного молока для кормления в течение 24 часов после применения фентанила. Следует рассмотреть соотношение риск/польза грудного вскармливания после применения фентанила.

Фертильность

Нет клинических данных о влиянии фентанила на фертильность мужчин и женщин. В исследованиях на животных некоторые тесты на крысах показали снижение фертильности у самок при дозах токсичных для беременных самок (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Управление транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности возможны только в том случае, когда прошло достаточное количество времени (более 24 часов) после применения лекарственного препарата.

4.8 Нежелательные реакции

Объединенные данные клинических исследований безопасности внутривенного введения фентанила в качестве анестетика показали, что наиболее часто возникающими нежелательными реакциями (с % случаев) были: тошнота (26,1); рвота (18,6); ригидность мышц (10,4); гипотония (8,8); гипертензия (8,8); брадикардия (6,1) и седация (5,3).

Частота нежелательных реакций по данным клинических исследований и постмаркетингового применения классифицируется следующим образом:

- Û очень часто ($\geq 1/10$)
- Û часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Û нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
- Û редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
- Û очень редко ($< 1/10000$)
- Û частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных)

Системно-органный класс	Нежелательные реакции			
	очень часто ($\geq 1/10$)	часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	частота неизвестна
Со стороны иммунной системы				гиперчувствительность (анафилактический шок, анафилактическая реакция, крапивница)
Психические нарушения		тревожные состояния	эйфория	делирий
Нарушения со стороны нервной системы	ригидность мышц (в том числе грудных)	дискинезия; седативный эффект; головокружение	головная боль	судороги; потеря сознания; миоклонус
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение зрительного восприятия		
Нарушения со стороны сердца		брадикардия; тахикардия; аритмия		остановка сердца
Нарушения со стороны сосудов		гипотензия; гипертензия; боли по ходу вены	флебит; колебания кровяного давления	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной		ларингоспазм; бронхоспазм; апноэ	гипервентиляция; икота	угнетение дыхания

Системно-органный класс	Нежелательные реакции			
	очень часто (≥1/10)	часто (≥1/100 до <1/10)	нечасто (≥1/1,000 до <1/100)	частота неизвестна
клетки и средостения				
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота; рвота		дисфагия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		аллергический дерматит		зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения		озноб; гипотермия		синдром отмены (см. раздел 4.4)
Травмы, интоксикации осложнения процедур		послеоперационная спутанность сознания	осложнения анестезии со стороны дыхательных путей	

При применении фентанила с нейролептиками могут наблюдаться: озноб/лихорадка, беспокойство, послеоперационные эпизоды галлюцинаций, экстрапирамидные симптомы (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки фентанила обычно отражают его усиленное фармакологическое действие. В зависимости от индивидуальной чувствительности наблюдают угнетение дыхания различной степени, которое варьирует от брадипноэ до апноэ. Токсическая лейкоэнцефалопатия также наблюдалась при передозировке фентанилом.

Лечение

Гиповентиляция или апноэ: подача кислорода, искусственное дыхание.

Угнетение дыхания: следует ввести специфический антагонист наркотического средства (например, налоксон). Это не исключает немедленного проведения мероприятий для лечения передозировки. Угнетение дыхания может сохраниться дольше действия антагониста, поэтому может возникнуть необходимость введения дополнительной дозы антагониста наркотического средства.

Мышечная ригидность: следует внутривенно ввести миорелаксант для облегчения искусственного дыхания.

Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента, согреть и обеспечить введение соответствующего количества жидкости. Если гипотензия тяжелая или длительная, следует рассмотреть вероятность гиповолемии. В случае гиповолемии следует применить парентеральные растворы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Анальгетики. Производные фенилпиперидина.

Код АТС: N01AN01.

Фентанил является синтетическим опиатом с клинической активностью в 50-100 раз выше, чем у морфина. Начало действия быстрое, а продолжительность действия короткая. У мужчин однократная внутривенная доза 0,5-1 мг/70 кг массы тела немедленно вызывает выраженное состояние хирургического обезболивания, угнетения дыхания, брадикардии и других типичных морфиноподобных эффектов (рвоту, запор, физическую зависимость, некоторые вагусные эффекты и седацию разной степени). Продолжительность действия пиковых эффектов составляет около 30 минут.

Фентанил, однако, отличается от морфина не только короткой продолжительностью действия, но и отсутствием рвотного эффекта, а также проявлением минимальной гипотензивной активности у животных.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры фентанила:

- выделение с мочой – 8%;
- связь с протеинами плазмы крови – 80%;
- клиренс – 13 ± 2 мл/мин/кг;
- объем распределения – $4,0 \pm 0,4$ л/кг;
- конечный период полувыведения – 141-853 минуты.

Почечная недостаточность

Данные, полученные в результате исследования внутривенного введения фентанила у пациентов, перенесших трансплантацию почки, позволяют предположить, что клиренс фентанила может быть снижен в этой популяции пациентов. При применении фентанила у пациентов с почечной недостаточностью необходимо тщательное наблюдение на предмет признаков токсичности фентанила и, если необходимо, уменьшение дозы (см. раздел 4.2).

Пациенты с ожирением

При увеличении массы тела наблюдается увеличение клиренса фентанила. У пациентов с ИМТ > 30 клиренс фентанила увеличивается примерно 10% на 10 кг мышечной массы тела.

5.3 Данные доклинической безопасности

Результаты исследования *in vitro* показали, что фентанил, как и другие опиоидные анальгетики, обладает мутагенным эффектом в отношении культуры клеток млекопитающих только при цитотоксических концентрациях и наряду с

метаболической активацией. Исследования *in vivo* на грызунах и бактериях показали отсутствие признаков мутагенности фентанила. Исследование в течение двух лет на крысах показали, что фентанил не обладает канцерогенным действием.

Некоторые исследования на самках крыс продемонстрировали снижение фертильности, а также повышение смертности эмбрионов. Эти результаты были связаны с материнской токсичностью, а не прямым влиянием препарата на развивающийся эмбрион. Признаков тератогенности препарата не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кислота лимонная моногидрат.

Вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Не совместим с анестетиками для вводного наркоза тиопентоном и методекситоном из-за больших различий в рН.

Сообщается, что цитрат фентанила физически несовместим с пентобарбиталом натрия, методекситалом натрия и тиопенталом натрия.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл в ампулы. По 5 ампул помещают в контурную ячеювую упаковку. 1 или 2 контурные ячеювые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку.

Допускается упаковка ампул со скарификатором ампульным.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Остатки лекарственного препарата следует утилизировать в соответствии с принятой процедурой утилизации наркотических лекарственных препаратов.

6.7 Условия отпуска

Для стационаров.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 4 июля 1995 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА