

INSTANYL

fentanyl citras

Složení

Fentanyl citras odpovídající fentanylu 50, 100, respektive 200 mg v 1 odměřené dávce (100 ml) nosního spreje.

Charakteristika a mechanismus účinku

Fentanyl citrát je silně působícím opioidním analgetikem, přibližně 50–100x potentnějším než morfin (tj. 1 mg morfinu je přibližně ekvivalentní 0,01 mg fentanylu). Mechanismus jeho účinku je dán agonistickým působením na opioidní receptory přítomné v mozku, míše, ale i periferních tkáních, což v konečném důsledku vyvolává analgezi a sedaci. Fentanyl, podobně jako jiná anodyna, rovněž přispívá k zachování stabilní hemodynamiky při kardiochirurgických intervencích.

S ohledem na přítomnost opioidních receptorů i v jiných oblastech je možné při podání fentanylu očekávat takové účinky, které nejsou primárně terapeutickým záměrem (anxiolyza, euforie), nebo dokonce mohou být zdrojem pacientových potíží (zácpa, útlum dechového centra, mióza). Významný je rovněž vliv agonistů opioidních receptorů na kašlací centrum v prodloužené míše, které je jejich působením inhibováno.

Farmakokinetické vlastnosti

S ohledem na velmi vysokou solubilitu fentanylu je tento velmi dobře a rychle vstřebáván při intranazálním způsobu podání, přičemž hodnota biologické dostupnosti se pohybuje kolem 89%. Jednorázové podání v dávkách 50–200 mg vede k rychlému (12–15 minut) dosažení hladiny C_{max} , jež odpovídá 0,35–1,2 ng/ml. Fentanyl je metabolizován převážně v játrech prostřednictvím CYP3A4. Přibližně ¾ podaného množství látky se primárně vylučují močí v podobě neaktivních produktů. Biologický poločas se pohybuje v rozmezí 3–4 hodin.

Při porovnání nástupu účinku a délky jeho trvání nebyl mj. pozorován signifikantní rozdíl mezi intranazálním a intravenózním způsobem podání u dospělých pacientů ($n = 24$) podstupivších extrakci třetího moláru.¹

Klinické zkušenosti

Instanyl byl bohatě diskutován na evropské konferenci EFIC (Lisabon, 2009), kde byly první prezentovány výsledky studie porovnávající jeho účinnost s orální trans mukózní formou fentanylu citrátu (OTFC). Studie byla mezinárodní a zúčastnili se jí výhradně onkologičtí pacienti s průlomovou bolestí ($n = 139$). Oproti OTFC zajišťoval intranasální fentanyl (INFS) u 51% nemocných výraznou úlevu (snížení intenzity bolesti nejméně o 33%) od bolesti již 10 minut po aplikaci, zatímco v přípa-

dě OTFC se jednalo o pouhých 23,6% ($p < 0,001$); analogicky bylo výraznější úlevy od bolesti dosaženo již v 5. minutě, a sice u 25,3% epizod oproti pouhým 6,8% léčených OTFC ($p < 0,001$).²

Medián doby k dosažení signifikantní úlevy od bolesti činil 11 minut při užití INFS vs 16 minut u OTFC; při užití INFS dosáhlo 65,7% pacientů výrazně rychlejší úlevy od bolesti ($p < 0,001$). Počet epizod léčených INFS a OTFC, u kterých bylo dosaženo nejméně 50% snížení intenzity v 5. minutě, činil 12,8, respektive 2,1% ($p < 0,001$); analogicky též v 10. minutě, a sice 36,9 vs 9,7% ($p < 0,001$). INFS byl pacienty navíc upřednostňován ($p < 0,001$); výrazně více nemocných jej označilo za snadný nebo dokonce velmi snadný pro užití (90 vs 40%). Přestože obě lékové formy byly pacienty prakticky srovnatelně snášeny (nejčastějším NÚ byla nauzea, a to v obou skupinách).²

Indikace

Instanyl je vhodný pro léčbu průlomové bolesti u osob chronicky užívajících opioidní analgetika z důvodu bolesti při nádorovém onemocnění.

Kontraindikace

Přípravek nesmí být podán při známé přecitlivělosti na fentanyl nebo kteroukoliv z obsažených látek. Současně je kontraindikován u osob s negativní anamnézou užívání opioidů, závažnou depresí dýchání, závažným obstrukčním onemocněním plic nebo u nemocných po předchozí radioterapii obličeje či s opakovanými epizodami epistaxe.

Lékové interakce

Farmakokinetické interakce

S ohledem na metabolizaci je možné předpokládat snížení jeho plazmatických koncentrací při současném podání s induktory jaterního cytochromu P450 a nebo naopak zvýšení při konkomitantním užití inhibitorů (azolová antimykotika, makrolidy, nedihydropyridinové blokátory vápníkových kanálů apod.). S ohledem ke způsobu aplikace se nedoporučuje současné užívání látek ovlivňujících nazální perfúzi, a to z důvodu možného ovlivnění absorpce účinné látky.

Farmakodynamické interakce

Podobně, jako u ostatních opioidů, neměl by být fentanyl podáván současně s inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), u kterých je pacient ohrožen akcentací jejich účinku. Při současném užití látek s centrálně tlumivým účinkem lze očekávat zesílení těchto účinků. Vzhledem k možnému kompetici o vazebná místa hrozí při záměně fentanylu za parciálního agonistu/antagonistu (např. buprenorfin) zeslabení účinku vedoucí k rozvoji abstinenčních příznaků.

Těhotenství a laktace

Podobně, jako tomu je u jiných opioidů, i fentanyl by měl být podáván během gravidity či kojení pouze s maximální obezřetností, a to z důvodu rizika utlumení respiračního centra u plodu, novorozence či kojence.

Nežádoucí účinky

Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem přípravku představuje nejzávažnější riziko útlum dechového centra, hypotenze a šok. Z častějších nežádoucích účinků jsou nejvíce zmiňovány závratě, spavost, bolest hlavy, nauzea, zvracení, zčervenání, návaly horka či hyperhidróza.

Dávkování

Základem pro užití přípravku Instanyl je optimální kontrola chronické bolesti. Počáteční dávka je obvykle 50 µg do jedné nosní dírky, kterou je možné postupně zvyšovat v rozsahu dostupných dávek (50, 100 a 200 µg). Při nedostatečné odpovědi může být táž dávka podána nejdříve po 10 minutách, a to nanejvýš na čtyři epizody průlomové bolesti / den (1 epizoda = max. 2 dávky).

Balení

Instanyl je vyráběn v baleních po 1 lahvičce o obsahu 1,8, 2,9 nebo 5 ml, přičemž v každé z nich je množství fentanylu odpovídající 50, 100 nebo 200 µg/dávku (tj. 10, 20 či 40 dávek).

Výrobce Nycomed

Literatura

- Christrup LL, Foster D, Popper LD, Troen T, Upton R. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clin Ther* 2008; 30:469-481.
- Mercadante S, Radbruch L, Davies A et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *CurrMed Res Opin*. 2009; 25:2805-2815.

Poznámka: Statut přípravku: Léčivý přípravek, je vázán na lékařský předpis. Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění: viz číselník VZP. Profil přípravku zpracován kolektivem autorů vedeným MUDr. Jiřím Slívou, s využitím odborné literatury a SPC dle poslední revize (více informací o přípravku viz aktuální verze SPC).

