

**Инструкция по медицинскому применению препарата
(информация для специалистов)
Дюрогезик® (Durogesic®)**

Регистрационный номер – ЛСР-002288/07

Торговое название препарата – Дюрогезик®

Международное непатентованное название – фентанил

Лекарственная форма – трансдермальная терапевтическая система (ТТС).

Состав

Дюрогезик® выпускается в пяти модификациях различной силы действия, состав которых одинаков при расчете на единицу площади ТТС. Системы площадью 5,25, 10,5, 21,0, 31,5 и 42,0 см² разработаны для высвобождения в системный кровоток 12,5, 25, 50, 75 и 100 мкг фентанила в час, что составляет приблизительно 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 и 2,4 мг в сутки. Остальные компоненты системы не обладают фармакологической активностью.

Активное вещество – фентанил (ТТС 12,5 мкг/ч содержит 2,1 мг фентанила, ТТС 25 мкг/ч содержит 4,2 мг фентанила, ТТС 50 мкг/ч содержит 8,4 мг фентанила, ТТС 75 мкг/ч содержит 12,6 мг фентанила, ТТС 100 мкг/ч содержит 16,8 мг фентанила). Вспомогательные вещества: подложка – сополимер полиэтилентерефталата (ПЭТ) и этиленвинилацетата (ЭВА); адгезивный слой – полиакрилат (Duro-Tak® 87-4287); защитная пленка – силиконизированный полиэтилентерефталат (ПЭТ).

Описание

Полупрозрачная прямоугольная трансдермальная терапевтическая система с закругленными углами, матовой подложкой, бесцветным адгезивным слоем и прозрачной удаляемой защитной оболочкой. На подложке пластыря указаны торговое название «Durogesic» с предупредительной маркировкой ®, дозировка препарата (12/25/50/75/100 µg fentanyl/h) на латинском языке:

на 12,5 мкг/ч – надписи оранжевого цвета (указана дозировка «12 µg fentanyl/h»),

на 25 мкг/ч – надписи розового цвета,

на 50 мкг/ч – надписи светло-зеленого цвета,

на 75 мкг/ч – надписи голубого цвета,

на 100 мкг/ч – надписи серого цвета.

Фармакотерапевтическая группа – анальгезирующее наркотическое средство.

Код АТХ – N02AB03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фентанил – синтетический анальгетик, взаимодействующий преимущественно с μ -опиоидными рецепторами. Относится к списку II наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, утвержденному Постановлением Правительства РФ № 681 от 30.06.98. 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, замедляет сердечный ритм, возбуждает центры блуждающего нерва и рвотный 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 влияния 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) Дюрогезик® Матрикс 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 Дюрогезик® концентрация фентанила в плазме крови постепенно увеличивается в течение первых 12-24 часов и остается относительно постоянной в течение оставшегося периода времени. Уровень концентрации фентанила в плазме крови пропорционален размеру ТТС.

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

Фармакокинетическая модель показывает, что концентрации фентанила в плазме могут 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 СYP3A4. 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 неизменном виде поступало в кровоток).

Выведение

После удаления ТТС Дюрогезик® 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 неизменном 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 Дюрогезик® 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 Дюрогезик®.

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 Дюрогезик®.

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 Дюрогезик®, следует тщательно наблюдать для выявления симптомов токсичности фентанила и при необходимости снизить дозу препарата Дюрогезик®.

Показания

Хронический болевой синдром сильной и средней выраженности:

- боли, вызванные онкологическим заболеванием;
- болевой синдром неонкологического генеза, требующий многократного обезболивания наркотическими анальгетиками, например нейропатические боли (болевой синдром при диабетической полинейропатии, травмах нерва, сирингомиелии, рассеянном склерозе, опоясывающем лишае (Herpes zoster)), артриты и артрозы, фантомные боли после ампутации конечностей и т.д.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к фентанилу или к адгезивным веществам, входящим в состав системы
- детский возраст до 18 лет
- 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 цефалоспоридами, линкозамидами, пенициллинами
- токсическая диарея
- раздраженная, облученная или поврежденная кожа в месте аппликации.

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 МАО.

Применение при беременности и в период лактации

Данных относительно применения препарата Дюрогезик® 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 Дюрогезик® во время беременности. Дюрогезик® не следует применять при беременности за исключением случаев острой необходимости.

Не рекомендуется использовать Дюрогезик® 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, Дюрогезик® не следует применять кормящим матерям.

Способ применения и дозы

Доза препарата Дюрогезик® подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и должна регулярно оцениваться после аппликации ТТС.

Дюрогезик® следует наносить на плоскую поверхность кожи туловища или верхних отделов рук. Для аппликации рекомендуется выбрать место с минимальным волосным 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.

Дюрогезик® 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 посередине. Сложите трансдермальную систему пополам посередине 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.

Дюрогезик® рассчитан 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 системы может быть наклеен только с интервалом в несколько дней.

Подбор начальной дозы

Начальная доза препарата Дюрогезик® подбирается, исходя из предшествующего использования

опиоидных анальгетиков. Рекомендуется назначать Дюрогезик® 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 Дюрогезик® 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 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Дюрогезик® в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию.

Пациенты, ранее не принимавшие опиоиды

Опыт применения препарата Дюрогезик® у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, ограничен. В случаях, когда необходимо назначение препарата Дюрогезик® пациентам, ранее не принимавших опиоиды, рекомендуется начинать с малых доз опиоидов быстрого высвобождения (например, морфин, трамадол и кодеин), эквивалентных 25 мкг/ч препарата Дюрогезик®. После этого пациенты могут быть переведены на дозу 25 мкг/ч препарата Дюрогезик®. Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Дюрогезик® 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 Дюрогезик®, 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 обезболивающую дозу

Название препарата	Эквивалентная обезболивающая доза (мг)	
	в/м*	Внутрь
Морфин	10	30 (при регулярном введении)**
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 Дюрогезик® (в зависимости от суточной пероральной дозы морфина)*

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	Доза препарата Дюрогезик® (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

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

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

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	Доза препарата Дюрогезик® (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 препарата Дюрогезик® 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 Дюрогезик®.

Подбор дозы и поддерживающая терапия.

Для подбора дозы используют ТТС Дюрогезик® 12,5 мкг/ч. ТТС Дюрогезик® следует заменять новой каждые 72 часа. Доза подбирается индивидуально, 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 анальгезия 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 дополнительном обезболивании (пероральные дозы морфина 45 мг/сут и 90 мг/сут примерно эквивалентны дозам препарата Дюрогезик® 12,5 мкг/ч и 25 мкг/ч соответственно).

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 препарата Дюрогезик®, превышающей 300 мкг/ч.

Симптомы отмены возможны после прекращения приема или после корректировки дозы препарата (см. Раздел «Побочные эффекты»). Данные, указанные в таблицах 2 и 3 не предназначены для перевода с препарата Дюрогезик® на другие опиоидные препараты во избежание возможных случаев передозировки.

Побочное действие

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

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

Нарушения психики: очень часто – бессонница, часто – депрессия, тревожное состояние, спутанность сознания, галлюцинации, нечасто – дезориентация, эйфория, очень редко – агитация;

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;

Нарушения метаболизма и питания: часто – анорексия;

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – сердцебиение, нечасто – цианоз, очень редко – тахикардия, брадикардия, повышение или снижение артериального давления;

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, анафилактоидные реакции;

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

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

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

При переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению препарата Дюрогезик® 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 Дюрогезик® во время беременности.

Передозировка.

Симптомы: брадикардия, апноэ, ригидность мышц, угнетение дыхательного центра, снижение АД, брадикардия. Лечение: удаление ТТС, физическая и вербальная стимуляция (пациента надо «похлопывать» по щекам, звать по имени и т.д.), при необходимости – вспомогательная и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Введение специфического антагониста – налоксона. Угнетение дыхания при передозировке может длиться дольше периода действия антагониста опиоидов, поэтому может возникнуть необходимость в повторном введении налоксона. Симптоматическая и поддерживающая важные жизненные функции терапия (в т.ч. введение миорелаксантов, ИВЛ, при брадикардии – атропин, при снижении АД – восполнение объема циркулирующей крови. Исчезновение анальгетического эффекта может привести к развитию резкого болевого приступа и выбросу катехоламинов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

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 препарата Дюрогезик®, требует особого наблюдения за пациентом).

Одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 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 цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением тщательного мониторинга 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 выраженности 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. Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск 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 ваголитической активностью (в т.ч. 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 т.ч. 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.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

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

Серотонинэргические препараты

Совместное применение фентанила с серотонинэргическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) 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 ТТС Дюрогезик®, так как концентрация фентанила в плазме снижается постепенно и ее 50% снижение достигается в течение приблизительно 17 (13-22) часов.

Дюрогезик® следует хранить в недоступных для детей местах как до, так и после использования. ТТС Дюрогезик® нельзя разрезать.

Применение у пациентов, ранее не принимавших опиоиды и у пациентов, не обладающих толерантностью к опиоидам. При применении ТТС Дюрогезик® 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 ТТС Дюрогезик® в качестве начальной опиоидной терапии у пациентов, ранее не принимавших опиоиды. Рекомендуется назначать Дюрогезик® пациентам, демонстрирующим опиоидную толерантность.

Угнетение дыхания. Как и при использовании других сильнодействующих опиоидных анальгетиков, при применении препарата Дюрогезик® у некоторых пациентов может отмечаться значительное угнетение дыхания. Пациентов следует тщательно обследовать для выявления подобных эффектов. Угнетение дыхания может продолжаться и после удаления ТТС Дюрогезик®. Степень угнетения дыхания увеличивается с повышением дозы препарата Дюрогезик®. Лекарственные средства, влияющие на ЦНС, могут усиливать угнетение дыхания.

Хронические заболевания легких. Дюрогезик® 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. Дюрогезик® следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания СО₂. Такими пациентами являются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушения сознания или кома. Дюрогезик® следует применять с осторожностью у пациентов с опухолью мозга.

Сердечно-сосудистые заболевания. Фентанил может вызывать брадикардию и, таким образом, его следует применять с осторожностью у пациентов с брадиаритмиями. Следует с осторожностью применять Дюрогезик® 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 Дюрогезик®, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила, и при необходимости доза препарата Дюрогезик® должна быть снижена.

Опиоидные анальгетики могут повышать тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Дюрогезик® 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. Пациенты с почечной недостаточностью, принимающие Дюрогезик®, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила и при необходимости доза препарата Дюрогезик® должна быть снижена.

Серотониновый синдром

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Дюрогезик® 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 приёме 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 Дюрогезик® следует отменить.

Взаимодействие с ингибиторами цитохрома СYP3A4. При совместном применении с ингибиторами цитохрома СYP3A4 (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 развитие возможных побочных эффектов (угнетение дыхания). В этих случаях пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача. Следовательно, совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами цитохрома СYP3A4 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 Дюрогезик® 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 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 Дюрогезик[®], должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной передозировки фентанила и при необходимости доза препарата Дюрогезик[®] должна быть снижена.

Влияние на ЖКТ

Опиаты 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 Дюрогезик[®] должно быть прекращено.

Применение у истощенных и ослабленных пациентов. Поскольку у истощенных и ослабленных пациентов может снижаться клиренс 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 Дюрогезик[®] должна быть снижена.

Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления. При повторном введении опиоидов может развиваться 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 фентанила. Злоупотребление или преднамеренное использование препарата Дюрогезик[®] не по назначению могут привести к передозировке и/или к смерти. Пациенты, находящиеся в группе повышенного риска злоупотребления опиоидами, могут по-прежнему получать адекватную терапию опиоидами модифицированного высвобождения, однако должны находиться под наблюдением для выявления возможных признаков использования не по назначению, злоупотреблению или возникновения зависимости.

Лихорадка/внешние источники тепла. Фармакокинетическая модель позволяет предположить, что концентрации фентанила в сыворотке могут 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 ТТС Дюрогезик[®] наблюдалось увеличение средних значений АUC на 120% и C_{max} на 61%. 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 Дюрогезик[®].

Прекращение применения препарата Дюрогезик[®]. При необходимости прекращения применения препарата Дюрогезик[®], 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 Дюрогезик[®], 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».

Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой.

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

Удаление ТТС. Использованные ТТС следует сложить пополам липкой стороной внутрь и вернуть врачу для уничтожения в установленном порядке. Неиспользованные ТТС также необходимо вернуть врачу для уничтожения.

До начала использования препарат следует хранить в запечатанном пакете.

Формы выпуска.

По 1 ТТС в пакете из комбинированного материала (полиэтилентерефталат, полиэтилен низкой плотности, алюминиевая фольга). По 5 пакетов вместе с инструкцией по применению вложены в картонную пачку.

Срок годности.

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

Условия хранения.

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в месте, недоступном для детей.

Условия отпуска из аптек.

По рецепту. Относится к списку II наркотических препаратов.

Производитель:

Производство готовой лекарственной формы:

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия

Турнхаутсеveg, 30, 2340, Беерсе, Бельгия

Упаковка и выпускающий контроль качества:

Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия

Турнхаутсеveg, 30, 2340, Беерсе, Бельгия

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, Россия, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58