

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы “24” қазан
№ N011375; N011376; N011378;
N011379; N011381 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Дюрогезик®**

Саудалық атауы
Дюрогезик®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Фентанил

Дәрілі түрі

Трансдермальді терапиялық жүйе (ТТЖ) 12.5 мкг/сағ., 25 мкг/сағ., 50 мкг/сағ., 75 мкг/сағ., 100 мкг/сағ.

Дюрогезик® жүйелік қан ағысына күшті апиындық анальгетик – фентанилдің 72 сағат ішінде үздіксіз босап шығуын қамтамасыз ететін трансдермальді бұласыр болып табылады. Дюрогезик® бұласыры - қорғаныш қабығы және екі функциональді қабаты бар, жартылай мөлдір тік бұрышты трансдермальді терапиялық жүйе (ТТЖ).

Құрамы

Бір ТТЖ құрамында

белсенді зат - фентанил (12.5 мкг/сағ. ТТЖ құрамында 2.1 мг фентанил бар, 25 мкг/сағ. ТТЖ құрамында 4.2 мг фентанил бар, 50 мкг/сағ. ТТЖ құрамында 8.4 мг фентанил бар, 75 мкг/сағ. ТТЖ құрамында 12.6 мг фентанил бар, 100 мкг/сағ. ТТЖ құрамында 16,8 мг фентанил бар),

қосымша заттар: полиакрилат желімінің ерітіндісі, этилацетат*, полиэстер/этиленвинилацетат полимерінің үлбірі, 76 мкм силикондалған полиэстер үлбірі.

*өндіріс үдерісінде жойылады

Дюрогезик® құрамы ТТЖ ауданының бірлігі есебіне шаққанда бірдей болатын, әсер ету күші әртүрлі төрт модификациямен жасап шығарылады. Ауданы 5.25, 10.5, 21.0, 31.5 және 42.0 см² жүйелер сағатына жүйелік қан ағысына 12.5, 25, 50, 75 және 100 мкг фентанил босап шығатындай етіп жасалған.

Сипаттамасы

Бұрыштары дөңгеленген тік бұрышты түрдегі, қызыл сары (12.5 мкг/сағ. дозасы үшін), қызыл (25 мкг/ сағ. дозасы үшін), жасыл (50 мкг/ сағ. дозасы үшін), көк (75 мкг/ сағ. дозасы үшін) немесе сұр (100 мкг/ сағ. дозасы үшін) сиялармен түсірілген айқын біртекті мөрі, саудалық атауы, дозасы, шекарасы, көзге көрінетін өте аз мөлшердегі дақтары бар және пішіні барынша аз деформацияланған жартылай мөлдір трансдермальді емдік жүйе.

Фармакотерапиялық тобы

Анальгетиктер. Апибындар. Фенилпиперидин туындылары. Фентанил.
АТХ коды N02AB03

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Дюрогезик[®] трансдермальді терапиялық жүйесі (ТТЖ) аппликациядан кейін 72 сағат ішінде фентанилдің үнемі жүйелік босап шығуын қамтамасыз етеді. Дюрогезик[®] препаратын қолданғаннан кейін бұласыр астындағы тері фентанилді сіңіреді, ал фентанил қоры терінің жоғарғы қабаттарына шоғырланады. Фентанилдің содан кейін жүйелік қан айналымына жолы ашылады. Фентанил біршама тұрақты жылдамдықпен босап шығады, ол сополимерді жарғақшамен және фентанилдің тері арқылы диффузиясымен анықталады.

ТТЖ концентрациясы және терідегі төмен концентрациялар арасындағы градиент фентанилдің теріде босап шығуын қамтамасыз етеді. Трансдермальді бұласырды қолданғаннан кейін фентанилдің орташа биожетімділігі 92% құрайды. Дюрогезик[®] препаратын алғаш аппликациялағаннан кейін қан плазмасында фентанилдің концентрациясы алғашқы 12-24 сағат ішінде біртіндеп артады және қалған 72 сағаттық уақыт кезеңі ішінде біршама тұрақты күйінде қалады. 72 сағаттық аппликацияның соңында қан плазмасында тепе-тең концентрацияға жетеді, ол сол өлшемдегі кейінгі ТТЖ аппликациясының жәрдемімен сақталады.

Жиналып қалатындықтан, дозалар ауқымының шегінде тепе-тең концентрациялар үшін АUC және Cmax мәндері, бір реттік енгізуге қарағанда, 40%-ға жоғары болады. Пациенттерде сарысуда тепе-тең концентрацияға жетеді және ол сақталады, ол әр адамда жекелей тері өткізгіштігінің және фентанил клиренсінің айырмашылықтарымен анықталады. Әртүрлі адамдар арасында қан плазмасындағы концентрациялардың өзгерулері байқалады.

Фармакокинетикалық модель, егер жаңа ТТЖ бұласыры ұсынылған 72 сағаттық қолданудың орнына 24 сағаттан кейін жапсырылса, қан плазмасындағы фентанил концентрациясының орта есеппен 14%-ға (0-ден бастап 26%-ға дейінгі шекте) артуы мүмкін екендігін көрсетеді,

Тері температурасының жоғарылауы трансдермальді фентанилдің сіңуін күшейтуі мүмкін. Дюрогезик[®] ТТЖ бір реттік жапсырған кезде, оның сыртына қойылған төмен температуралы қыздырғышты қолдану есебінен,

тері алғашқы 10 сағат ішінде фентанилдің қисық астындағы ауданының орташа мәнін 2.2 есеге арттырды, ал жылытудың соңындағы орташа концентрацияны 61%-ға арттырды.

Таралуы

Фентанил әртүрлі тіндерге және ағзаларға тез таралады, ол таралу көлемінің үлкендігімен айғақталады (пациенттерге вена ішіне енгізгеннен кейін 3-тен 10 л/кг дейін). Фентанил қаңқа бұлшықеттеріне және май тіндеріне жиналады және қанға баяу босап шығады.

Фентанилі бар ТТЖ-мен ем қабылдаған, обыры бар науқастар арасында жүргізілген зерттеулерде, плазма ақуыздарымен байланысуы орта есеппен 95% (ауқымы 77-100%) құрады. Фентанил гематоэнцефалдық бөгет арқылы оңай өтеді. Ол сондай-ақ плацента арқылы өтеді және емшек сүтімен бірге бөлініп шығады.

Метаболизмі

Фентанил бауырда, көбіне CYP3A4 ферментімен тез және қарқынды түрде метаболизденеді. Негізгі метаболит, норфентанил, белсенді емес. Трансдермальді түрде енгізгенде фентанил теріде метаболизденбейді, бұл адамның кератиноциттерінде жүргізілген зерттеулерде және клиникалық сынақтарда анықталды (фентанилдің (ТТЖ) 92% дозасы өзгермеген күйінде қан ағысына түскен).

Шығарылуы

ТТЖ 72 сағаттық аппликациялағаннан кейін жартылай шығарылу кезеңі орта есеппен 20-27 сағатты құрайды.

Бұласырды алып тастағаннан кейін тері депосынан фентанилдің ұзақ сіңуі нәтижесінде фентанилдің жартылай шығарылу кезеңі, вена ішіне енгізуден кейінгіге қарағанда, тері арқылы енгізуден кейін 2-3 есе көбірек.

Зерттеулерде вена ішіне енгізуден кейін фентанилдің орташа жалпы клиренсі, әдеттегідей, сағатына 34-тен 66 л-ге дейін болады.

Фентанилді вена ішіне енгізуден кейін 72 сағат ішінде фентанил дозасының шамамен 75%-ы несеппен бірге, негізінен, метаболиттер түрінде және 10%-ы өзгермеген күйінде шығарылады. 9%-ға жуығы, негізінен, метаболиттер түрінде нәжіспен бірге шығарылады.

Дозаға байланыстылығы/байланыссыздығы

Сарысудағы фентанил концентрациясының шамасы ТТЖ өлшеміне пропорционалды. Трансдермальді фентанилдің фармакокинетикасы қайталап қолданған кезде өзгермейді.

Фармакокинетикалық/Фармакодинамикалық өзара байланысы

Пациенттер арасында фентанилдің фармакокинетикасына қатысты және фентанил концентрациялары, емдік әсері және жағымсыз әсерлері, сондай-ақ апиындарға төзімділігі арасындағы арақатынастың өзгергіштігі жоғары дәрежеде болады. Фентанилдің тиімді ең төмен концентрациясы аурудың қарқындылығына және бұдан бұрын апиындардың пайдалануына байланысты. Тиімді ең төмен концентрация және уытты концентрация төзімділікпен бірге жоғарылайды. Сондықтан фентанилдің оңтайлы емдік концентрацияларын анықтау мүмкін емес. Фентанилдің жекелей дозасын

түзету пациенттің реакциясына және төзімділік деңгейіне негізделген. Алғашқы ТТЖ-ден және дозаны арттырғаннан кейін 12-ден 24 сағатқа дейінгі жасырын кезеңді ескеру қажет.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Зерттеулерде фентанилді вена ішіне қабылдағанда алынған деректер егде жастағы пациенттерде клиренстің төмендеуі және препараттың жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруы мүмкін деп, ал сонымен қатар мұндай пациенттер, жасырақ пациенттерге қарағанда, фентанилге көбірек сезімтал болуы мүмкін деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Егде жастағы дені сау еріктілерде Дюрогезик® препаратына жүргізілген зерттеулерде фентанилдің фармакокинетикасының, егде жастағыларда жоғары концентрация шегі төмен болса да және жартылай шығарылу кезеңі 34 сағатқа дейін созылса да, дені сау жас адамдардағы фармакокинетикасынан елеулі айырмашылықтары жоқ екендігі анықталды. Егде жастағы пациенттерді фентанилдің уыттылық симптомдарын анықтау үшін мұқият бақылау және қажет болғанда Дюрогезик® препаратының дозасын төмендету керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылуының фентанилдің фармакокинетикасына ықпалы шектеулі болады деп күтіледі, өйткені өзгермеген фентанилдің несеппен бірге шығарылуы 10%-дан азды құрайды және бүйрек арқылы шығарылатын белсенді белгілі метаболиттер жоқ. Алайда бүйрек функциясы бұзылуының фентанилдің фармакокинетикасына ықпалы анықталмағандықтан, сақтық таныту ұсынылады.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Фентанилдің уыттылық симптомдарын анықтау үшін бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерді мұқият бақылау және қажет болғанда Дюрогезик® препаратының дозасын төмендету керек. Циррозы бар адамдардан алынған деректер және бауыр функциясының әртүрлі дәрежедегі бұзылулары бар адамдардан алынған модельденген деректер трансдермальді фентанилді қолданғаннан кейін, бауыр функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда, фентанилдің концентрациялары артуы мүмкін екендігін және фентанил клиренсінің азаюы мүмкін екендігін көрсетті. Модельдеуде Чайлд-Пью жіктемесі бойынша В класына (Чайлд-Пью бойынша бағасы = 8) жататын бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерде тепе-тең жағдайдағы АUC, бауыр функциясы қалыпты (А класы; Чайлд-Пью бойынша бағасы = 5.5) пациенттердегі осындаймен салыстырғанда, шамамен 1.36 есе болатыны байқалды. Бауырдың С класының ауруы бар (Чайлд-Пью бойынша бағасы = 12.5) пациенттерді зерттеу нәтижелері фентанилдің концентрациясы әрбір қолдану сайын жиналатындығын, бұның тепе-тең жағдайда АUC мәнінің шамамен 3.72 есеге артуына әкелетіндігін көрсетеді.

Балалар

Фентанилдің концентрациялары ТТЖ-ні фентанилмен сағатына 12.5-тен 300 мкг дейінгі дозалар ауқымында қолданған, 2- 17 жасқа дейінгі 250-ден астам балада өлшенді. Дене салмағындағы айырмашылықтары ескеріліп, клиренсі

ересек пациенттердің клиренсіне ұқсас 11-ден 16 жасқа дейінгі балалармен салыстырғанда, клиренстің (л/сағ./кг) 2-ден 5 жасқа дейінгі балаларда шамамен 80%-ға жоғары және 6-дан 10 жасқа дейінгі балаларда 25%-ға жоғары болады деп болжам жасалады. Бұл нәтижелер балаларда дозаға қатысты нұсқауларды жасаған кезде ескерілді.

Фармакодинамикасы

Фентанил – μ -апииндық рецепторлармен өзара әрекеттесетін апииндық анальгетик. Препараттың негізгі емдік әсерлері ауыруды басатындығы және седативтілігі болып табылады.

Балалар

Дюрогезик[®] препаратының қауіпсіздігі созылмалы аурудан зардап шегіп жүрген, 2-ден бастап 17 жастағы балаларды қоса, 289 баланың қатысуымен жүргізілген ашық үш зерттеуде баға берілді. 2-ден бастап 6 жастағыны қоса сексен бала. 3 зерттеуге қатыстырылған барлық 289 субъектінің 110-ы Дюрогезик[®] препаратымен емді сағатына 12.5 мкг дозадан бастады. 110 субъектінің 23-і (20.9%) бұрын тәулігіне <30 мг баламалы пероральді морфинді қабылдаған, 66-ы (60.0%) тәулігіне 30-дан 44 мг-ге дейінгі баламалы пероральді морфинді қабылдаған, және 12-сі (10.9%) тәулігіне кем дегенде 45 мг баламалы пероральді морфинді қабылдаған (9 [8.2%] субъект үшін деректер жоқ). Қалған 179 субъект емдеуді сағатына 25 мкг-ден бастады, олардың 174-і (97.2%) кем дегенде 45 мг пероральді морфинге баламалы дозалардағы апииндарды қабылдаған. Бастапқы дозасы сағатына 25 мкг, бұдан бұрынғы апиинның тәуліктік дозасы тәулігіне <45 мг пероральді морфинге баламалы деген қалған 5 пациенттен 1 (0.6%) пациент бұрын тәулігіне <30 мг баламалы дозада пероральді морфинді қабылдаған және 4 (2.2%) пациент тәулігіне 30-дан 44 мг-ге дейінгі баламалы дозада пероральді морфинді қабылдаған.

Қолданылуы

Ересектерде және 16 жастан асқан жасөспірімдерде

- апииндық анальгетиктерді ұзақ уақыт қолдануды қажет ететін айқын созылмалы ауруда

Балалар

- апииндық анальгетиктерді қабылдаған, 2 жастан асқан балаларда айқын созылмалы ауырулар кезінде ұзақ уақыт қолдануға.

Қолдану тәсілі және дозалары

Дюрогезик[®] препаратының дозасы пациенттің жағдайына байланысты жекелей таңдап алынады және ТТЖ аппликациясынан кейін ұдайы баға берілуі тиіс.

Тиімді ең төмен доза пайдаланылуы тиіс.

ТТЖ сағатына 12.5, 25, 50, 75 және 100 мкг фентанилді жүйелік қан ағысына босатып шығару үшін жасалған, ол тәулігіне шамамен 0.3, 0.6, 1.2, 1.8 және 2.4 мг құрайды.

Бастапқы дозаны таңдау

Дюрогезик® препаратының бастапқы дозасы мұның алдында пайдаланылған апиындық анальгетиктерге қарай таңдап алынады. Апиынға төзімділік көрсететін пациенттерге Дюрогезик® препаратын тағайындау ұсынылады. Бұдан басқа жалпы жағдайды және пациенттің денсаулық жағдайын, соның ішінде пациенттің бойының өсуін, жасын, жүдеу дәрежесін, сондай-ақ апиындарға төзімділік дәрежесін де ескеру қажет.

Ересектер

Бұрын апиын қабылдаған пациенттер

Апиындардың пероральді немесе парентеральді түрлерінен Дюрогезик® препаратына ауысу үшін, апиындарға төзімділігі бар пациенттерде төменде берілген «Ауыруды басатын баламалы дозаға ауысу» деген 1 кестені басшылыққа алу қажет. Дозалау, ақырында Дюрогезик® препаратын өте аз дозаға жеткізу үшін, реакцияға және ауыруды басуға қосымша талаптарға байланысты, қажет болғанда 12.5 немесе сағатына 25 мкг-ге азайтылуы немесе арттырылуы тиіс.

Бұрын апиын қабылдамаған пациенттер

Әдеттегідей, трансдермальді бұласырды бұрын апиын қабылдаған пациенттерге қолдану ұсынылмайды. Енгізудің баламалы жолдары (пероральді, парентеральді) қарастырылуы тиіс. Артық дозалануға жол бермеу үшін бұрын апиын қабылдаған пациенттерге дереу босап шығатын төмен дозалы апиындарды (мысалы, морфин, гидроморфон, оксикодон, трамадол және кодеин) тағайындайды, олар ауыруды басатын доза Дюрогезик® препаратының 12.5 немесе сағатына 25 мкг дозасына баламалы болғанша титрленуі тиіс. Сонда ғана Дюрогезик® препаратына ауысуға болады.

Егер пероральді апиындарды қабылдау мүмкін болмаса және Дюрогезик® препараты бұрын апиын қабылдамаған пациенттерді емдеу үшін қолайлы нұсқа болып табылса, препараттың ең төмен бастапқы дозасы (яғни сағатына 12.5 мкг) қарастырылуы тиіс. Мұндай жағдайларда пациент мұқият бақылауда болуы керек. Бұрын апиын қабылдамаған пациенттерде, тіпті Дюрогезик® препаратының ең төмен дозасы тағайындалса да, күрделі немесе өмірге қауіп төндіретін гиповентиляцияның потенциалды туындау ықтималдылығы орын алады.

Ауыруды басатын баламалы дозаға ауыстыру

Қазіргі таңда апиындар қабылдап жүрген пациенттерде Дюрогезик® препаратының бастапқы дозасы мұның алдында пайдаланылған апиындық анальгетиктерге байланысты таңдап алынады. Дюрогезик® препаратының тиімді бастапқы дозасын есептеу үшін төменде берілген нұсқауларды орындаңыз.

1. Апиынның мұның алдындағы 24 сағаттық қажеттілігін (тәулігіне/мг) есептеу керек.
2. Осы мөлшерді морфиннің баламалы пероральді дозасына қолданудың тиісті тәсіліне арналған 1 кестенің жәрдемімен ауыстыру керек.

Баламалы анальгетикалық морфиннің есептелген 24 сағаттық дозасына сәйкес Дюрогезик® препаратының дозасын қабылдау үшін, 2 немесе 3 кестені былайша пайдаланыңыз:

а. 2 кесте апиындардың ротациясы қажет болатын немесе клиникалық тұрғыдан азырақ белсенді ересек пациенттерге арналған (трансдермальді фентанилдегі пероральді морфин конверсиясының коэффициенті шамамен 150:1 тең).

б. 3 кесте апиындарды қабылдау режимі тұрақты және жағымдылығы жақсы болатын ересек пациенттерге арналған (трансдермальді фентанилдегі пероральді морфин конверсиясының коэффициенті шамамен 100:1 тең).

1 кесте: Қайта түзілу кестесі - морфиннің баламалы анальгетикалық 24 сағаттық пероральді дозасындағы мұның алдындағы тәуліктік дозаның қайта түзуге арналған көбейту коэффициенті (мг/бұрын тәулігіне қабылданған апиын x коэффициент = морфиннің анальгетикалық баламалы 24 сағаттық пероральді дозасы).

Бұрын қабылданған апиын	Қолдану тәсілі	Көбейту коэффициенті
Морфин	ішке	1 ^a
	парентеральді	3
Бупреноприн	тілдің астына	75
	парентеральді	100
Кодеин	ішке	0.15
	парентеральді	0.23
Диаморфин	ішке	0.5
	парентеральді	6 ^b
Фентанил	ішке	-
	парентеральді	300
Гидроморфон	ішке	4
	парентеральді	20 ^b
Кетобемидон	ішке	1
	парентеральді	3
Леворфранол	ішке	7.5
	парентеральді	15 ^b
Метадон	ішке	1.5
	парентеральді	3 ^b
Оксикодон	ішке	1.5
	парентеральді	3
Оксиморфон	ректальді	3
	парентеральді	30 ^b
Петидин	ішке	-
	парентеральді	0.4 ^b
Тапентадол	ішке	0.4
	парентеральді	-
Трамадол	ішке	0.25
	парентеральді	0.3

^a Бұлшықет ішіне/пероральді енгізу тәсілінде морфиннің әсер ету күшінің арақатынасы созылмалы ауруы бар пациенттерді емдеген кезде алынған клиникалық тәжірибеге негізделген.

^b Жоғарыда көрсетілген препараттың б/і дозасы салыстырмалы тиімділігін анықтау үшін морфинмен салыстырылған бір реттік дозаға жүргізілген зерттеулер негізінде алынған.

Осы пероральді дозалар парентеральдіден пероральді енгізу тәсіліне ауысқан кезде ұсынылды.

2 кесте: Морфиннің тәуліктік пероральді дозасының негізінде анықталған Дюрогезик® препаратының ұсынылған бастапқы дозасы (апиынды алмастыруды қажет ететін пациенттер үшін немесе клиникалық тұрғыдан азырақ тұрақты пациенттер үшін: трансдермальді фентанилде пероральді морфиннің қайта түзілу коэффициенті шамамен 150:1 тең)¹

Морфиннің тәуліктік пероральді дозасы (мг/тәул.)	Дюрогезик® препаратының дозасы (мкг/сағ.)
<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

* Клиникалық сынақтар барысында морфиннің тәуліктік дозасының бұл мәндері Дюрогезик® препаратына ауысу үшін негіз ретінде пайдаланылды.

3 кесте: Морфиннің тәуліктік пероральді дозасының негізінде анықталған Дюрогезик® препаратының ұсынылған бастапқы дозасы (апиындармен емдеуге төзімді және оның жағымдылығы жақсы болатын пациенттер үшін: трансдермальді фентанилде пероральді морфиннің қайта түзілу коэффициенті шамамен 100:1 тең)

Морфиннің пероральді 24 сағаттық дозасы (мг/тәул.)	Дюрогезик® препаратының дозасы (мкг/сағ.)
≤ 44	12
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

Пациенттерде Дюрогезик® препаратының ауыруды басатын ең жоғары әсеріне бастапқы баға беру аппликациядан кейін 24 сағаттан аз уақытта жүргізілуі мүмкін. Осы уақыт аралығы аппликациядан кейін 24 сағат ішінде

қан сарысуындағы фентанил концентрациясының біртіндеп жоғарылауымен жүзеге асырылған.

Ауыруды басатын мұның алдындағы емді Дюрогезик® препаратының бастапқы дозасымен аппликациядан кейін, оның ауыруды басатын әсері тұрақтанғанша, біртіндеп тоқтатқан жөн.

Дозаны таңдау және демеуші ем

Дюрогезик® ТТЖ-ні әрбір 72 сағат сайын алмастырып отырған жөн. Доза қосымша анальгетиктерді күн сайын орташа пайдалану негізінде, ауыруды басуға қажетінше қол жеткізу мен пациентке жағымдылығы арасындағы теңгерімді сақтай отырып, әр адамға жекелей таңдап алынады. Әдетте доза бір рет сағатына 12,5 мкг-ге немесе сағатына 25 мкг-ге арттырылады, алайда пациенттің жағдайын және ауыруды қосымша басуды қажет ететіндігін ескеру қажет (морфиннің тәулігіне 45 мг және 90 мг пероральді дозалары Дюрогезик® препаратының, сәйкесінше, сағатына 12.5 мкг және сағатына 25 мкг дозаларына шамамен баламалы).

Дозаны арттырғаннан кейін жаңа дозада ауыруды бақылауға қол жеткізу үшін 6 күнге дейінгі уақыт қажет болуы мүмкін. Сондықтан дозаны арттырған соң пациенттерге кейінгі дозаны арттырғанға дейін 72 сағаттық екі аппликация ішінде өте жоғары дозадағы бұласырды пайдаланған жөн.

Дозаны сағатына 100 мкг-ден астамға жеткізу үшін бір мезгілде бірнеше ТТЖ пайдаланылуы мүмкін.

Пациенттерге “аса күшті” ауыру туындаған жағдайда қысқа әсерлі анальгетиктердің қосымша дозалары мезгіл-мезгіл қажет болуы мүмкін.

Кейбір пациенттерге Дюрогезик® препаратының сағатына 300 мкг-ден асатын дозаларын пайдаланғанда апиындық анальгетиктерді енгізудің қосымша немесе баламалы тәсілдері қажет болуы мүмкін.

Егер алғаш қолдану кезінде адекватты анальгезияға қол жеткізілмесе, Дюрогезик® препаратының бұласыры 48 сағаттан соң сол дозаға алмастырылуы, немесе доза 72 сағат ішінде арттырылуы мүмкін.

Егер бұласыр (мысалы, бұласыр желімінен ажырағанда) 72 сағатқа дейін алмастырылуы тиіс болса, бұласыр сол дозада терінің басқа жеріне жапсырылуы тиіс. Бұл қан сарысуындағы концентрациясының артуына әкеледі, және пациент мұқият бақылауда болуы тиіс.

Дюрогезик® препаратымен емдеуді тоқтату

Дюрогезик® препаратын қолдануды тоқтату қажет болғанда осы препаратты басқа апиындық анальгетиктерге алмастыруды төмен дозалардан бастап және оны біртіндеп арттыра отырып, біртіндеп жүргізген жөн. Препараттарды алмастырудың осындай режимі Дюрогезик® ТТЖ алып тастағаннан кейін фентанилдің концентрациясының біртіндеп төмендеуі себебінен қажет, мұндайда сарысудағы фентанил концентрациясының 50% төмендеуіне 20 сағат уақыт кетеді. Тоқтату синдромын болдырмау үшін апиындық анальгетиктерді пайдалануды тоқтату әрдайым біртіндеп жүргізілуі тиіс. Тоқтату синдромының симптомдары кейбір пациенттерде басқа дозаға ауысқанда немесе дозаны түзеткен кезде болуы мүмкін.

1, 2 және 3 кестелерді апиындардың пероральді түрінен (морфиннің

теңгерімін ескере отырып) Дюрогезик® ТТЖ-ге ауысу үшін ғана пайдаланған жөн. Дюрогезик® ТТЖ-ден ауыруды басатын басқа дәрілерге ауысқан кезде артық дозалану болуы мүмкін. Бұл нұсқауларды осы мақсатта пайдалану мүмкін емес.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Дюрогезик® препаратын егде жастағы пациенттерге қолдану мұқият бақылаумен жүзеге асырылуы керек және доза пациенттің жағдайына байланысты жекелей таңдап алынуы тиіс.

Бұрын апиындар қабылдамаған егде жастағы пациенттер емдеуді, егер пайдасы қаупінен басым болған жағдайда ғана, қарастыруы тиіс. Мұндай жағдайда Дюрогезик® препаратының ең төмен бастапқы дозасы (яғни сағатына 12.5 мкг) ғана қарастырылуы тиіс.

Бауыр және бүйрек функцияларының бұзылулары

Дюрогезик® препаратын қолданып жүрген бауыр және бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттер үнемі бақылауда болуы тиіс және доза пациенттің жағдайына байланысты жекелей таңдап алынуы керек.

Бұрын апиындар қабылдамаған, бауыр және бүйрек функциясының бұзылулары бар пациенттер емдеуді, егер пайдасы қаупінен басым болса ғана, қарастырған жөн. Мұндай жағдайда Дюрогезик® препаратының ең төмен бастапқы дозасы (яғни сағатына 12.5 мкг) ғана қарастырылуы тиіс.

Балалар

16 жастағы және одан үлкен балалар: ересектерге арналған дозаны қолданады.

2-ден 16 жасқа дейінгі балалар: Дюрогезик® препараты 2-ден 16 жасқа дейінгі балаларға, егер олар бұрын морфиннің тәулігіне кем дегенде 30 мг баламалы дозасын қабылдаса ғана, қолданылуы тиіс.

Апиындарға төзімділігі бар бала пациенттерде апиындардың пероральді немесе парентеральді түрлерінен Дюрогезик® препаратына ауысу үшін 1 кестені «Ауыруды басатын баламалы дозаға ауысу» және 4 кестені «Морфиннің тәуліктік пероральді дозасына байланысты, балалар үшін Дюрогезик® препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы» басшылыққа алу қажет.

4 кесте: Морфиннің тәуліктік пероральді дозасына байланысты², балалар үшін¹ Дюрогезик® препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы

Морфиннің пероральді 24 сағаттық дозасы (мг/тәул.)	Дюрогезик® препаратының дозасы (мкг/сағ.) ²
30-44	12.5
45-134	25

¹ балалар мен ересектер үшін сағатына 25 мкг-ден көбірек Дюрогезик® препаратына ауысу (2 кестені қараңыз)

² Клиникалық сынақтар барысында морфиннің тәуліктік дозаларының осы мәндері Дюрогезик® препаратына ауысу үшін негіз ретінде пайдаланылды.

Педиатриялық екі зерттеуде Дюрогезик® препаратының қажет етілетін дозасы консервативті түрде есептелді: морфиннің тәуліктік пероральді

дозасы 30 мг-ден 44 мг дейін немесе сағатына 12.5 мкг Дюрогезик® препаратына алмастырылды. Осы нұсқаулар апиындардың пероральді түрінен (морфиннің теңгерімін есепке алғанда) Дюрогезик® ТТЖ-ге ауысу үшін керек екендігін ескерген жөн. Дюрогезик® ТТЖ-ден ауыруды басатын басқа дәрілерге ауысқанда артық дозалану болуы мүмкін. Бұл нұсқауларды осы мақсатты пайдалану мүмкін емес.

Дюрогезик® бұласырын алғаш аппликациялағанда анальгетикалық әсері алғашқы 24 сағат ішінде әлі оңтайлы емес. Сондықтан Дюрогезик® ТТЖ-не ауысқаннан кейін алғашқы 12 сағат ішінде пациент анальгетиктерді жүйелі түрде қабылдауы және келесі 12 сағат ішінде анальгетиктерді клиникалық көрсетілімдері бойынша енгізу керек.

Жағымсыз әсерлердің бар-жоқтығына бақылау жүргізу керек, оларға Дюрогезик® препаратымен емдеуді бастағаннан кейін немесе дозасын арттырғаннан кейін ең кемінде 48 сағат ішінде гиповентиляция қамтылуы мүмкін.

Дюрогезик® препаратын 2 жасқа дейінгі балаларға пайдаланбаған жөн, өйткені қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ.

Дозаны таңдау және демеуші ем

Дюрогезик® ТТЖ-ні әрбір 72 сағат сайын алмастырып отырған жөн. Доза ауыруды басуға қажетінше қол жеткізу мен пациентке жағымдылығы арасындағы теңгерімді сақтай отырып, әр адамға жекелей таңдап алынады. Дозаны түзету әрбір 72 сағат сайын жүргізілуі тиіс. Егер Дюрогезик® ТТЖ-нің ауыруды басатын әсері жеткіліксіз болса, морфин ерітіндісін немесе қысқа әсерлі басқа апиынды қосымша тағайындаған жөн. Қосымша анальгетиктің қажеттілігіне және сәбидің сезінетін ауыру деңгейіне байланысты доза арттырылуы мүмкін. Дозаны түзетуді фентанилдің сағатына 12.5 мкг қадамымен жүргізген жөн, ол сағатына 12.5 мкг 1 Дюрогезик® ТТЖ-ге баламалы.

Қолдану тәсілі

Дюрогезик® препараты тек трансдермальді қолдануға ғана арналған.

Дюрогезик® тұлабойдың немесе қолдың жоғарғы бөлігінің зақымданбаған және сәулеленбеген терісінің тегіс жеріне жапсырған жөн.

Кішкентай балаларда, бұласырды сәбидің алып тастамауы үшін, олардың арқасына қолданған дұрыс.

Аппликация үшін түкті жабыны ең аз жерді таңдап алу ұсынылады. Аппликация жасалатын жердегі шаштарды аппликация алдында қысқартқан жөн (қырып тастамау керек!). Егер бұласырмен аппликация алдында аппликация орнын жуу қажет болса, онда мұны таза судың жәрдемімен жасау керек. Сабынды, лосьондарды, майларды немесе басқа да құралдарды пайдаланбаған жөн, өйткені олар теріні тітіркендіруі немесе олардың қасиеттерін өзгертуі мүмкін. Аппликация алдында тері абсолютті түрде құрғақ болуы тиіс.

Қолданар алдында трансдермальді жүйенің зақымданбағанын мұқият тексеріп көру қажет. Бөліктерге бөлінген, кесілген немесе басқаша бүлінген ТТЖ-ні пайдалануға тыйым салынады.

Дюрогезик® препаратын дәнекерленген пакеттен шығарған бойы бірден жапсырған жөн. Трансдермальді жүйені пакеттен шығарып алу үшін дәнекерленген жиегіне жақын жердегі алдын ала жасалған кесіндіні тауып алыңыз (ТТЖ заттаңбасында бағыттағыш тіл арқылы көрсетілген). Пакетті кесіндісінің бойымен бүктеп, пакетті ақырын жыртыңыз. Содан кейін пакетті екі жағынан кітап ашқандағыдай етіп ашыңыз. Қорғаныш үлбірінің ортасында кесіндісі бар. Трансдермальді жүйені ортасынан бүктеңіз және, жабысатын бетіне саусақты тигізіп алмай, қорғаныш үлбірдің әрбір жартысын алып тастаңыз. Трансдермальді жүйені аппликация жасалатын жерге алақанмен 30 секунд бойы нығыздап басу қажет. Бұласырдың теріге, әсіресе жиектерінің тығыз жабысқанына көз жеткізген жөн. Қолды мұқият жуыңыз.

Дюрогезик® препаратын 72 сағат бойы үздіксіз пайдалануға есептелген. Жаңа жүйе бұрын жапсырылған бұласырды алып тастағаннан кейін терінің басқа жеріне жапсырылуы мүмкін. Трансдермальді жүйе терінің белгілі бір жеріне тек бірнеше күн аралықпен ғана жапсырылуы мүмкін.

Жағымсыз әсерлері

Онкологиялық аурудан және әр түрлі генезді ауырудан туындаған созылмалы ауырудан жеңілдету үшін Дюрогезик® ТТЖ қауіпсіздігіне баға беру 11 клиникалық зерттеуге қатысқан 1565 ересекте және 289 бала пациенттерде бағаланды (1 салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын; белсенді бақыланатын ашық 7 зерттеу; бақыланбайтын ашық 3 зерттеу). Бұл пациенттер ең кемінде Дюрогезик® препаратының бір дозасын қабылдаған, сондай-ақ қауіпсіздігі жөніндегі деректер де берілген. Клиникалық зерттеулер кезінде өте жиі тіркелген жағымсыз реакциялар ($\geq 10\%$) мыналар: жүректің айнуы (35,7%), құсу (23,2%), іш қату (23,1%), ұйқышылдық (15,0%), бас айналу (13,1%) және бас ауыру (11,8%) болды.

Дюрогезик® препаратын пайдаланған кезде дамыған және осы клиникалық зерттеулерден алынған жағымсыз реакциялар, соның ішінде жоғарыда көрсетілген жағымсыз әсерлер, сондай-ақ тіркеуден кейін қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар төменде берілген.

Әрі қарай берілген жағымсыз әсерлер туындау жиілігі бойынша жіктелген. Туындау жиілігінің санаттары келесі қағида бойынша белгіленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1\ 000$), өте сирек ($< 1/10\ 000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша анықтау мүмкін емес). Әрбір жекелей топтар жағымсыз реакциялар туындау жиілігінің азаю ретімен берілген.

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- ұйқышылдық, бас айналу, бас ауыру
- жүректің айнуы, құсу, іш қату

Жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- аса жоғары сезімталдық
- анорексия
- ұйқысыздық, депрессия, үрейлі жағдай, сананың шатасуы, елестеулер

- тремор, парестезиялар
- вертиго
- жүректің қағуы, тахикардия
- гипертензия
- ентігу
- диарея, ауыздың кеберсуі, іштің ауыруы, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, диспепсия
- тершендік, қышыну, бөртпе, эритема
- бұлшықет түйілуі
- несептің іркілуі
- шаршағыштық, шеткері ісінулер, астения, дімкәстік, тоңазу

Жиі емес ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- ажитация, бағдардан адасу, эйфория
- гипоэстезия, құрысулар (клоникалық құрысуларды және үлкен эпилепсиялық ұстаманы қоса), амнезия, сананың шатасуы, есінен айырылу
- көрудің бұзылулары
- брадикардия, цианоз
- гипотензия
- тыныстың тарылуы, респираторлы дистресс-синдром
- ішек бітелісі
- экзема, аллергиялық дерматит, терінің тітіркенуі, дерматит, жанаспалы дерматит
- бұлшықеттің тартылуы
- эректильді дисфункция, сексуальді дисфункция
- қолданған жерде реакция, тұмауға ұқсас симптомдар, дене температурасының өзгеруі (қызба), қолданған жерде жоғары сезімталдық, «тоқтату синдромы», пирексия*

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- миоз
- апноэ, гиповентиляция
- ішінара ішек бітелісі
- қолданған жерде дерматит, қолданған жерде экзема

Жиілігі белгісіз

- анафилаксиялық шок, анафилаксиялық реакциялар, анафилактоидтық реакциялар
- брадипноэ

* Жиілігі (жиі емес) клиникалық зерттеулерге қатысқан, обыр әсерінен пайда болған ауыруы бар ересектер мен балаларды ғана қамтитын жағдайлар жиілігінің талдамасына ғана негізделген.

Балалар

Онкологиялық аурудан және генезі алуан түрлі ауырудан туындаған созылмалы ауырудан жеңілдету үшін Дюрогезик® ТТЖ қауіпсіздігіне баға беру 3 клиникалық зерттеуге қатысқан 289 балада (<18 жас) бағаланды. Бұл пациенттер ең кемінде Дюрогезик® препаратының бір дозасын қабылдаған, сондай-ақ қауіпсіздігі жөніндегі деректер де берілген.

Дюрогезик® препаратын қолданған балалар мен жасөспірімдердегі қауіпсіздік бейіні ересектердегіге ұқсас болды. Педиатриялық іс тәжірибеде ауыр науқаспен байланысты жағдайларда ауыруды басу үшін әдетте апиындарды пайдаланғанда күтілетіннен басқа, қосымша қауіптер байқалған жоқ. Сондай-ақ трансдермальді бұласырды дұрыс қолданғанда, тіпті 2 жастағы балаларда да, педиатриялық іс тәжірибемен астасқан ешқандай қауіптер анықталған жоқ.

Клиникалық үш зерттеуден алынған қауіпсіздігі жөніндегі деректер негізінде балаларда өте жиі тіркелген жағымсыз реакциялар ($\geq 10\%$) мыналар: құсу (33.9%), жүректің айнуы (23.5%), бас ауыру (16.3%), іш кату (13.5%), диарея (12.8%) және қышыну (12.8%) болды.

Дюрогезик® ТТЖ ұзақ қолданғанда, басқа апиындық анальгетиктерді қолданған кездегі сияқты, төзімділік, физикалық және психикалық тәуелділік дамуы мүмкін.

Апиындармен байланысты «тоқтату синдромы» симптомдары (мысалы, жүректің айнуы, құсу, диарея, мазасыздық, діріл) кейбір пациенттерде Дюрогезик® дозасын төмендеткеннен кейін немесе күрт тоқтатқаннан кейін дамуы мүмкін.

Жүктілік кезінде анасы Дюрогезик® препаратын үнемі қолданған жаңа туған нәрестелерде тоқтату синдромының жағдайлары өте сирек байқалды. Серотонинді синдром жағдайлары фентанилді белсенділігі жоғары серотонергетиктермен бірге қолданған кезде тіркелді.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе кез келген қосымша заттарға аса жоғары сезімталдық
- жедел ауыру немесе қысқа кезеңдік емдеуді қажет ететін және тыныс алудың өмір үшін қауіпті бәсеңдеуі дамуы мүмкін операциядан кейінгі ауырулар
- тыныс алудың ауыр бәсеңдеуі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Фармакодинамикалық өзара әрекеттесулер

ОЖЖ-ге ықпал ететін дәрілік заттар және алкоголь

ОЖЖ-ні бәсеңдететін әсер беретін, апиындарды, седативтік және ұйықтататын препараттарды, жалпы анестезияға арналған дәрілерді, фенотиазиндерді, транквилизаторларды, орталық әсері бар миорелаксанттарды, седативтік әсері бар антигистаминдік препараттарды, және алкоголь ішімдіктерін қоса, басқа да препараттарды бір мезгілде пайдалану аддитивті супрессивті әсерлерді, өкпе гиповентиляциясын, АҚ төмендеуін, шамадан тыс седацияны, команы туындату қаупін арттыруы немесе өліммен аяқталуға әкеп соғуы мүмкін. Көрсетілген препараттардың кез келгенін Дюрогезик® препаратымен бір мезгілде қолдану пациентті айрықша бақылауды қажет етеді.

Моноаминоксидаза (MAO) тежегіштері

Фентанилді МАҚ тежегіштерімен бірге тағайындау ұсынылмайды. Апиындар әсері күшейетін немесе серотонинэргиялық әсерлер күшейетін МАҚ тежегіштерімен күрделі және алдын ала болжанбайтын өзара әрекеттесулер білінді. Сондықтан Дюрогезик® препаратын MAO тежегіштерін тоқтатқаннан кейін 14 күннен ертерек тағайындау ұсынылмайды.

Серотонинэргиялық препараттар

Фентанилді серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер (СКҚСТ), серотонинді және норадреналинді кері қармайтын тежегіштер (СНКҚСТ), моноаминоксидаза тежегіштері (MAOT) сияқты серотонинэргиялық препараттармен бірге қолдану өмірге потенциалды қауіп төндіретін жағдай – серотонинді синдромның туындау қаупін арттыруы мүмкін.

Серотонергетиктер

Фентанилді серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер (СКҚСТ), серотонинді және норадреналинді кері қармайтын тежегіштер (СНКҚСТ), моноаминоксидаза тежегіштері (MAOT) сияқты серотонинэргиялық препараттармен бір мезгілде енгізу потенциалды түрде өлімге әкелетін серотонинді синдромның жоғары даму қаупіне әкеп соғуы мүмкін.

Агонистермен/антагонистермен бірге қолдану

Бупренорфинмен, нальбуфинмен немесе пентазоцинмен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Олардың апиындық рецепторлармен жоғары аффинділігі және біршама төмен өз белсенділігі бар, сондықтан фентанилдің ауыруды басатын әсеріне ішінара қарсы әсер береді, сондықтан апиынға тәуелді науқастарда тоқтату синдромының симптомдарын туындатуы мүмкін.

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер

CYP3A4 тежегіштері

Фентанилдің клиренсі жоғары, негізінен CYP3A4 цитохромымен тез және қарқынды түрде метаболизденеді. P450 CYP3A4 цитохромы тежегіштерімен бірге қолданғанда плазмадағы фентанил концентрациясы артуы мүмкін. Осының салдары емдік әсерінің, сонымен қатар ықтимал жағымсыз әсерлерінің күшеюі немесе ұзаруы, тыныс алудың қатты бәсеңдеуінің дамуы болып табылады.

CYP3A4 күшті тежегішімен өзара әрекеттесу дәрежесі, күтілгендей, CYP3A4 әлсіз немесе орташа тежегішіне қарағанда, жоғары болады. CYP3A4 тежегіштерін трансдермальді фентанилмен бірге қолданудан кейін тыныстың қатты тарылуы, соның ішінде CYP3A4 орташа тежегішімен бірге енгізгеннен кейін өліммен аяқталатын орташа жағдайлар жөнінде мәлімдемелер алынды. CYP3A4 тежегіштерін және Дюрогезик® препаратын бір мезгілде қолдану, егер пациент мұқият бақылауда болмаса, ұсынылмайды. Фентанилдің концентрациясын арттыруы мүмкін белсенді заттардың мысалдары: амиодарон, циметидин, кларитромицин, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, нефазодон ритонавир, верапамил және вориконазол (бұл тізім осымен аяқталған болып табылмайды). CYP3A4 әлсіз, орташа немесе күшті тежегішін бір мезгілде

қолданғаннан кейін және фентанилді вена ішіне қысқа мерзімдік енгізуден кейін фентанилдің клиренсі $\leq 25\%$ -ға төмендейді, бірақ ритонавирмен (СҮРЗА4 күшті тежегіші) бірге фентанилдің клиренсі орта есеппен 67%-ға төмендейді. Фентанилді тері арқылы ұзақ мерзімдік енгізгенде СҮРЗА4 тежегіштерінің өзара әрекеттесу дәрежесі белгісіз, бірақ вена ішіне қысқа мерзімдік енгізген кездегіге қарағанда, едәуір болуы мүмкін.

СҮРЗА4 индукторлары

Препаратты СҮРЗА4 изоферментінің индукторларымен бірге қолдану қан плазмасында фентанил концентрациясының төмендеуіне және емдік әсерінің азаюына әкелуі мүмкін.

СҮРЗА4 индукторларын және Дюрогезик[®] препаратын қатар қолдану кезінде сақтық таныту ұсынылады. Дюрогезик[®] препаратының дозасын арттыру немесе басқа белсенді затты бар ауыруды басатын дәріге алмастыру қажет етілуі мүмкін. Фентанилдің дозасын төмендету және мұқият бақылау СҮРЗА4 индукторымен қатар емдеуді тоқтатуға дейін ұсынылды. Индуктордың әсері біртіндеп азаяды, және бұл емдік әсерлерді және жағымсыз реакцияларды күшейтуі немесе ұзартуы және тыныстың қатты тарылуына әкелуі мүмкін. Мұқият мониторингті дәрілік заттардың тұрақты әсеріне қол жеткізгенге дейін жалғастыру қажет. Плазмада фентанилдің концентрациясын азайтуы мүмкін белсенді заттардың мысалдары: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин және рифампицин (бұл тізім осымен аяқталған болып табылмайды).

Балалар

Өзара әрекеттесуіне зерттеулер тек ересектерге ғана жүргізілді.

Айрықша нұсқаулар

Ауыр жағымсыз әсерлер білінген пациенттер Дюрогезик[®] ТТЖ-ні алып тастағаннан кейін кем дегенде 24 сағат (симптомдарға байланысты) мұқият бақылауда болуы тиіс, өйткені плазмадағы фентанилдің концентрациясы біртіндеп төмендейді және оның 50%-ға төмендеуіне шамамен 20-27 сағатта жетеді.

Пациенттер және олардың қамқоршылары Дюрогезик[®] препаратының құрамында, әсіресе балалар үшін, өлімге әкелуі мүмкін мөлшердегі белсенді зат бар екендігінен хабардар болуы тиіс. Сондықтан Дюрогезик[®] ТТЖ-ні пайдаланғанға дейін және пайдаланудан кейін балалардың қолы жетпейтін жерде сақтаған жөн.

Бұрын апиындар қабылдамаған пациенттерге және апиындарға төзімділігі жоқ пациенттерге қолдану

Дюрогезик[®] препаратын бұрын апиындарды қабылдамаған пациенттерде қолдану, препарат әсіресе ауруы обырмен байланысты емес пациенттерде апиындармен алғашқы ем ретінде қолданылғанда, тыныс едәуір тарылатын және/немесе өлімге әкелетін өте сирек жағдайлармен байланысты болды. Бұрын апиын қабылдамаған пациенттерде, әсіресе егде жастағы пациенттерде немесе бүйрек және бауыр функциясының бұзылулары бар пациенттерде, тіпті Дюрогезик[®] препаратының ең төмен дозасы

тағайындалса да, күрделі немесе өмірге қауіп төндіретін гиповентиляцияның потенциалды туындау ықтималдылығы бар. Төзімділіктің даму беталысы жеке адамдар арасында кең ауқымда өзгеріп отырады. Дюрогезик® препаратын апиынға төзімділік көрсететін пациенттерге тағайындау ұсынылады.

Тыныс алудың бәсеңдеуі

Дюрогезик® препаратының бұласырын пайдаланғанда кейбір пациенттерде тыныстың тарылуы дамуы мүмкін, және осыған байланысты науқастар бақылауда болуы тиіс. Тыныстың тарылуы бұласырды алып тастағаннан кейін де сақталуы мүмкін. Тыныстың тарылу көріністерінің жиілігі Дюрогезик® препаратының дозасын арттырған кезде жоғарылайды. ОЖЖ-ге ықпалын тигізетін дәрілік заттар тыныстың тарылуын күшейтуі мүмкін.

Өкпенің созылмалы аурулары

Дюрогезик® өкпенің созылмалы обструктивті және басқа да ауруары бар пациенттерде бірқатар ауыр жағымсыз әсерлерді туындатуы мүмкін. Мұндай пациенттерде апиындар тыныс орталығының қозғыштығын төмендетуі және тыныс алудың кедергісін арттыруы мүмкін.

Дәріге тәуелділік және шамадан тыс қолдану мүмкіндігі

Апиындарды көп реттік енгізгенде төзімділік, сондай-ақ физикалық және психикалық тәуелділік дамуы мүмкін. Апиындық рецепторлардың басқа да агонистерін қолданған кездегідей, фенталинді шамадан тыс пайдалану жағдайлары болуы мүмкін. Дюрогезик® препаратын тағайындау бойынша емес шамадан тыс пайдалану немесе әдейі пайдалану артық дозалануға және/немесе өлімге әкеп соғуы мүмкін. Анамнезінде есірткіге тәуелділігі немесе алкогольді шамадан тыс пайдаланғаны көрсетілген пациенттерді апиындармен емдеген кезде тәуелділік және шамадан тыс пайдаланудың өте жоғары даму қаупі бар. Апиындарды шамадан тыс пайдаланудың жоғары қаупі бар топтағы пациенттер бұрынғыдай босап шығуы түрлендірілген апиындармен адекватты ем қабылдауы мүмкін, алайда тағайындау бойынша емес пайдаланудың, шамадан тыс пайдаланудың немесе тәуелділіктің туындауының ықтимал белгілерін анықтау үшін бақылауда болуы тиіс.

Жақсүйекішілік қысымның жоғарылауын қоса, ОЖЖ бұзылулары

Дюрогезик® препаратын СО₂ мөлшерінің жоғарылауына аса сезімтал пациенттерде сақтықпен қолданған жөн. Мұндай пациенттер бассүйекішілік қысымының жоғарылауы, сананың бұзылулары немесе кома байқалған пациенттер болып табылады. Дюрогезик® препаратын ми ісігі бар пациенттерге сақтықпен қолданған жөн.

Жүрек-қантамыр аурулары

Фентанил брадикардияны туындатуы мүмкін, демек, брадиаритмиясы бар пациенттерге сақтықпен тағайындалады.

Гипотензия

Апиындар әсіресе жедел гиповолемиясы бар пациенттерде гипотензияны туындатуы мүмкін. Сондықтан Дюрогезик® препаратын қолданғанға дейін сақтық шараларын қолдану және гипотензиясы және/немесе гиповолемиясы бар науқастарды біраз уақыт емдеу қажет.

Бауыр функциясының бұзылулары

Фентанил бауырда белсенді емес метаболиттерге дейін метаболизденеді, осылайша, бауыр функциясы бар науқастарда шығарылуы баяулауы мүмкін. Егер бауыр функциясы бұзылған пациенттер Дюрогезик® қабылдаса, олар фентанилдің ықтимал уыттылығының симптомдарын анықтау үшін мұқият бақылануы тиіс, және қажет болса, Дюрогезик® препаратының дозасы азайтылуы тиіс.

Бүйрек функциясының бұзылулары

Бүйрек функциясының бұзылуы фентанилдің клиникалық маңызды дәрежеде шығарылуына ықпалын тигізбейді, алайда сақтық танытқан жөн, өйткені фентанилдің фармакокинетикасы осы популяцияда зерттелген жоқ. Егер бүйрек функциясы бұзылған пациенттер Дюрогезик® қабылдап жүрсе, олар фентанилдің ықтимал уыттылығының симптомдарын анықтау үшін мұқият бақылануы тиіс, және қажет болса, Дюрогезик® препаратының дозасы азайтылуы тиіс. Қосымша шектеулерге апиындар қабылдамаған, бүйрек функциясы бұзылған пациенттер жатады.

Қызба/сыртқы жылу көздері

Егер дене температурасы жоғарыласа, сарысудағы фентанил концентрациялары артуы мүмкін. Демек, қызбасы бар пациенттер апиындарға тән жағымсыз әсерлерді анықтау үшін және, қажет болса, кейіннен дозаны түзету үшін үнемі бақылауда болуы тиіс. Температураны арттырған кезде ТТЖ-ден фентанилдің босап шығуының артқаны білінді, соның нәтижесінде артық дозалану және пациенттің өлімге ұшырауы мүмкін. Барлық пациенттер Дюрогезик® ТТЖ аппликацияланған жерде жылытқыш, жылытқышы бар жамылғы көрпе, жылытқыш шамдар, қыздырынуға арналған шамдар, қарқынды күн ванналары, сауналар, джакузилер, солярийлер, ыстық суы бар ванналар және т.б. сияқты сыртқы жылу көздерінің тікелей әсеріне жол бермеуі қажет.

Серотониндік синдром

Дюрогезик® препаратын серотонинергиялық нейротрансмиттерлік жүйеге ықпалын тигізетін препараттармен бірге қолданғанда сақтық танытқан жөн. Серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер (СККСТ), серотонинді және норадреналинді кері қармайтын тежегіштер (СНККСТ), сондай-ақ серотониннің метаболизмін төмендететін препараттармен (моноаминоксидаза тежегіштерін қоса) сияқты серотонинергиялық препараттармен бірге қолдану өмірге потенциалды түрде қауіп төндіретін серотонинді синдромның дамуына әкеп соғуы мүмкін. Бұл синдром ұсынылған дозаларды қабылдаған кезде туындауы мүмкін.

Серотонинді синдром психикалық бұзылуларды (ажитация, елестеулер, кома), вегетативтік бұзылуларды (тахикардия, артериялық қысымның құбылуы, гипертермия), жүйке-бұлшықет бұзылуларын (гиперрефлексия, үйлесімнің бұзылуы, сіресушілік) және/немесе асқазан-ішек жүйесі тарапынан бұзылуларды (жүректің айнуы, құсу, диарея) қамтуы мүмкін.

Серотонинді синдромның дамуына күдіктенгенде Дюрогезик® препаратымен емдеуді тоқтатқан жөн.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

СҮРЗА4 цитохромы тежегіштерімен өзара әрекеттесуі

P450-3A4 (СҮРЗА4) цитохромының тежегіштерімен бірге қолданғанда плазмалық фентанил концентрациялары артуы мүмкін. Осының салдары емдік әсерінің, сонымен қатар ықтимал жағымсыз әсерлерінің де күшеюі немесе ұзаруы және тыныс алудың қатты бәсеңдеуіне әкелуі болып табылады. Осылайша, СҮРЗА4 цитохромының тежегіштерін және Дюрогезик® препаратын бір мезгілде қабылдау, артықшылығы жағымсыз әсерлердің даму қаупінен басым болатын жағдайлардан басқасында, ұсынылмайды. Әдеттегідей, пациент СҮРЗА4 тежегішімен емдеуді аяқтағаннан кейін Дюрогезик® ТТЖ алғаш пайдаланғанға дейін екі күн күте тұруы тиіс. Алайда тежелу ұзақтығы алуан түрлі және жартылай шығарылу кезеңі ұзақ кейбір СҮРЗА4 тежегіштерде, мысалы, амиодаронда немесе эритромицин, иделалисиб, никардипин және ритонавир сияқты тежегіштер уақытына тәуелділерде бұл кезең ұзағырақ болуы мүмкін. Демек, Дюрогезик® ТТЖ алғаш пайдаланар алдында СҮРЗА4 тежегішін қолдану жөніндегі нұсқаулықты тексеру және белсенді заттың шығарылу кезеңін және тежелу ұзақтығын нақтылау қажет.

Дюрогезик® қабылдаған пациенттерде СҮРЗА4 тежегішімен емдеуді бастар алдында соңғы ТТЖ-ні алып тастағаннан кейін ең кемінде 1 апта күте тұру қажет. Егер Дюрогезик® ТТЖ-ді СҮРЗА4 тежегішімен қатар пайдалану қажет болса, фентанилдің жоғары немесе созылған емдік әсерінің және жағымсыз әсерінің белгілері мен симптомдарын (атап айтқанда, тыныс алу функциясының бәсеңдеуін) мұқият бақылау керек, қажет болса, Дюрогезик® препаратының дозасы азайтылуы немесе емдеу тоқтатылуы мүмкін.

ТТЖ-нің кездейсоқ әсер етуі

ТТЖ пайдаланып жүрген пациенттің физикалық қатынас кезінде Дюрогезик® препаратының ТЕЖ пайдаланбайтын адамның (әсіресе балаларда) терісіне кездейсоқ әсер етуі апиындық артық дозалануға әкелуі мүмкін. Пациенттерге ТТЖ қолданып жүрмеген адамның терісіне кездейсоқ тигізіп алған жағдайда ТТЖ дереу алып тасталуы тиіс екендігі алдын ала ескертілуі тиіс.

Егде жастағы пациенттерге қолдану

Фентанилді вена ішіне енгізуге жүргізілген зерттеулерде алынған деректер егде жастағы пациенттерде препараттың клиренсі төмендеуі және жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруы мүмкін, ал бұдан басқа, мұндай пациенттер, жас пациенттерге қарағанда, фентанилге көбірек сезімтал болуы мүмкін деп болжам жасауға мүмкіндік береді. Дюрогезик® препаратын қолданып жүрген егде жастағы пациенттер фентанилдің ықтимал уыттылығының симптомдарын анықтау үшін үнемі бақылауда болуы тиіс, және қажет болса, Дюрогезик® препаратының дозасы азайтылуы тиіс.

АІЖ-ге ықпалы

Апиындар асқазан-ішек жолының тегіс бұлшыеттерінің тонусын арттырады және ұзақ ырғақпен жиырылуын азайтады. Нәтижесінде асқазан-ішек транзитінің уақыты артады, бұл іш қатуға себеп болуы мүмкін. Пациенттер іш қатуға жол бермеу шаралары және іш жүргізетін дәрілерді

профилактикалық қолдану жөнінде хабардар болуы тиіс. Қосымша сақтық шараларын созылмалы іш қатудан зардап шегіп жүрген пациенттерге қолданған жөн. Егер салданған ішек бітелісі бар болса немесе оған күдіктенсе, Дюрогезик® препаратымен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Ауыр миастениясы бар пациенттер

Эпилепсиялық емес (мио)клоникалық реакциялар кездесуі мүмкін. Ауыр миастениясы бар науқастарды емдеген кезде сақтық танытқан жөн.

Агонистермен/антагонистермен бірге қолдану

Бупренорфинмен, нальбуфинмен немесе пентазоцинмен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Балалар

Дюрогезик® препараты бұрын апиындармен ауыруды басу қолданылмаған балаларға тағайындалмауы тиіс. Дюрогезик® препаратының тағайындалған дозасын қарамай-ақ күрделі немесе өмірге қауіп төндіретін гиповентиляцияның туындауының потенциалды ықтималдылығы бар.

Дюрогезик® препаратын 2 жастан кіші балаларға пайдалану зерттелген жоқ. Дюрогезик® препаратын апиындарды қабылдаған 2 жастан бастап және одан үлкен балаларға ғана тағайындауға болады. Балалардың бұласырды байқамай жұтып қоюына жол бермеу үшін Дюрогезик® ТТЖ аппликациялайтын жерді таңдаған кезде сақ болыңыз және ТТЖ-нің қалай жапсырылғанын үнемі тексеріп отырыңыз.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік

Жүктілік кезінде Дюрогезик® препаратын қолдану жөнінде деректер жоқ. Жүктілік басталғанда фентанил, вена ішіне енгізген кезде анестетик ретінде плацентаға өтетіні анықталса да, адамдар үшін потенциалды қауіп белгісіз. Аналары жүктілік кезінде үнемі Дюрогезик® қабылдаған жаңа туған балаларда тоқтату синдромының жағдайлары байқалды. Жүктілік кезінде аса қажет жағдайлардан басқасында Дюрогезик® препаратын қолданбаған жөн.

Босану кезінде Дюрогезик® препаратын пайдалану ұсынылмайды, өйткені осы препарат қатты ауыруды немесе операциядан кейінгі ауыруды қайтару үшін қолдануға келмейді. Бұдан басқа, фентанил плацента арқылы өтетін болғандықтан, ол жаңа туған нәрестелерде тыныстың тарылуын туындатуы мүмкін.

Лактация кезеңі

Фентанил емшек сүтімен бірге бөлініп шығады және жаңа туған нәрестеде седацияны/тыныстың тарылуын туындатуы мүмкін. Емшек емізу Дюрогезик® ТТЖ-ні қолдану кезінде және ТТЖ-ні алып тастағаннан кейін ең кемінде 72 сағат ішінде тоқтатылуы тиіс.

Фертильділік

Фентанилдің фертильділікке ықпалы жөнінде клиникалық деректер жоқ.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Дюрогезик® препараты көлік құралын басқару немесе техникамен жұмыс жасау сияқты потенциалды қауіпті жұмысты орындау үшін қажетті психикалық және/немесе физикалық функцияларды нашарлатуы мүмкін.

Артық дозалануы

Симптомдары

Фентанилмен артық дозалану симптомдары осы дәрілік заттың фармакологиялық белсенділігінің жалғасы болып табылады. Өте күрделі әсері тыныстың тарылуы болып табылады.

Емі

Тыныстың тарылуын жою үшін ТТЖ алып тастауды, пациентке физикалық немесе вербальді әсер етуін қайтаруды қоса, шұғыл шаралар қолдану қажет. Содан кейін налоксон сияқты спецификалық апиын антагонисі енгізілуі мүмкін.

Артық дозаланудан кейін тыныстың тарылуын апиын антагонисінің әсер ету ұзақтығы арттыруы мүмкін. ТТЖ-ні алып тастағаннан кейін қайталап есірткіленуі мүмкін болғандықтан, в/і антагонист дозалары арасындағы аралықты мұқият таңдау қажет. Налоксонды қайталап енгізу немесе онымен үздіксіз инфузия қажет болуы мүмкін. Есірткілік әсердің қалпына келуі ауыррудың жедел басталуына және катехоламиндердің босап шығуына әкелуі мүмкін. Егер клиникалық жағдай нашарласа, орофарингеальді немесе эндотрахеальді түтіктің жәрдемімен тыныс алу жолдарының функциясын демеу қажет. Оттегі енгізу, тынысты бақылау және демеу керек. Дененің адекватты температурасын және гидратацияны сақтаған жөн. Ауыр немесе тұрақты гипотонияда гиповолемияны ескеру және сұйықтықтарды парентеральді түрде сәйкесінше енгізіп емдеу керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Тығыздығы төмен поли-этилентерефталат/полиэтилен/алюминий фольга/адгезивті қабат/ акрило-нитрильді үлбір (сыртынан/ішінен) ламинацияланған фольгадан жасалған, барлық жағы дәнекерлерген жалпақ пакетке 1 бұласырдан салынған.

5 пакет медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

15°C-ден 25°C-ге дейінгі температурада түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Препараттың жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы
Янссен Фармацевтика Н.В.,
Турнхоутсвег 30, В-2340 Бирс, Бельгия

Тіркеу куәлігінің иесі
“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ, Ресей

Тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) Қазақстан Республикасы аумағында қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның мекенжайы:

“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы филиалы
050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, павильон № 23 «А»
Тел.: +7 (727) 356 88 11
e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com