

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «24» октября 2017 г.  
№ N011375; N011376; N011378;  
N011379; N011381

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Дюрогезик®**

**Торговое название**  
Дюрогезик®

**Международное непатентованное название**  
Фентанил

**Лекарственная форма**

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) 12.5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч

Дюрогезик® представляет собой трансдермальный пластырь, обеспечивающий непрерывное высвобождение фентанила, мощного опиоидного анальгетика, в системный кровоток в течение 72 часов. Пластырь Дюрогезик® - полупрозрачная прямоугольная трансдермальная терапевтическая система (ТТС) с защитным слоем и двумя функциональными слоями.

**Состав**

Одна ТТС содержит

*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*: раствор клея полиакрилата, этилацетат\*, пленка сополимера полиэстер/этиленвинилацетат, пленка силиконизированного полиэстера 76 мкм.

\*удаляется в процессе производства

Дюрогезик® выпускается в четырех 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 см<sup>2</sup> разработаны для высвобождения в системный кровоток 12.5, 25, 50, 75 и 100 мкг фентанила в час.

**Описание**

Полупрозрачная трансдермальная терапевтическая система прямоугольной формы с закругленными углами, с четкой однородной печатью оранжевыми (для дозировки 12.5 мкг/ч), красными (для дозировки 25 мкг/ч), зелеными (для дозировки 50 мкг/ч), синими (для дозировки 75 мкг/ч) или серыми (для дозировки 100 мкг/ч) чернилами, торговое наименование, дозировка, граница, с минимальным количеством видимых пятен и минимальной деформацией формы.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Анальгетики. Опиоиды. Фенилпиперидина производные. Фентанил.

Код АТХ N02AB03

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакокинетика***

##### *Абсорбция*

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) Дюрогезик® обеспечивает постоянное системное высвобождение фентанила в течение 72 часов после аппликации. После применения Дюрогезик® кожа под пластырем абсорбирует фентанил, а депо фентанила концентрируется в верхних слоях кожи. Фентанил затем становится доступным для системного кровообращения. Фентанил высвобождается с относительно постоянной скоростью, которая определяется сополимерной мембраной и диффузией фентанила через кожу.

Градиент концентрации между ТТС и низкими концентрациями в коже обеспечивает высвобождение фентанила. Средняя биодоступность фентанила после применения трансдермального пластыря составляет 92%. После первой аппликации препарата Дюрогезик® концентрация фентанила в плазме крови постепенно увеличивается в течение первых 12-24 часов и остается относительно постоянной в течение оставшегося 72-часового периода времени. К концу второй 72-часовой аппликации достигается равновесная концентрация в плазме крови, которая поддерживается с помощью последующих аппликаций ТТС того же размера.

Из-за накопления, значения AUC и C<sub>max</sub> в пределах диапазона доз для равновесной концентрации на 40% выше, чем после однократного введения.

Пациенты достигают и поддерживают равновесную концентрацию в сыворотке, которая определяется индивидуальными различиями в проницаемости кожи и клиренсом фентанила. Наблюдается вариация концентраций в плазме крови между различными лицами.

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 вместо рекомендуемого 72-часового применения пластыря.

Повышение температуры кожи может усилить абсорбцию трансдермального фентанила. Повышение температуры кожи за счет применения грелки с низкой температурой, помещенной поверх ТТС Дюрогезик® в течение

первых 10 часов при однократной аппликации, повысила среднее значение площади под кривой фентанила в 2.2 раза, а среднюю концентрацию в конце нагрева на 61%.

#### *Распределение*

Фентанил быстро распределяется в различные ткани и органы, что подтверждается большим объемом распределения (от 3 до 10 л/кг после внутривенного введения пациентам). Фентанил накапливается в скелетных мышцах и жировой ткани и медленно высвобождается в кровь.

В исследовании, проведенном среди больных раком, получавших лечение с ТТС с фентанилом, связывание с белками плазмы составило в среднем 95% (диапазон 77-100%). Фентанил легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Он также проходит через плаценту и выделяется с грудным молоком.

#### *Метаболизм*

Фентанил быстро и интенсивно метаболизируется в печени, преимущественно ферментом CYP3A4. Основной метаболит, норфентанил, неактивен. При трансдермальном введении фентанил не метаболизируется в коже, что было определено в исследованиях на кератиноцитах человека и в клинических испытаниях (92% дозы фентанила (ТТС), в неизменном виде поступало в кровоток).

#### *Выведение*

После 72-часовой аппликации ТТС период полувыведения в среднем составляет 20-27 часов.

В результате длительного поглощения фентанила из депо кожи после удаления пластыря, период полувыведения фентанила после чрезкожного введения в 2-3 раз больше, чем после внутривенного введения.

После внутривенного введения, средний общий клиренс фентанила в исследованиях, как правило, в диапазоне от 34 до 66 л / час.

В течение 72 часов 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.

#### *Линейность/нелинейность*

Величина концентрации фентанила в сыворотке пропорциональна размеру ТТС. Фармакокинетика трансдермального фентанила не меняется при повторном применении.

#### *Фармакокинетическая/Фармакодинамическая взаимосвязь*

Существует высокая степень вариабельности между пациентами в отношении фармакокинетики фентанила и соотношении между концентрациями фентанила, терапевтическим эффектом и побочными реакциями, а также толерантностью к опиоидам. Минимальная эффективная концентрация фентанила зависит от интенсивности боли и предыдущего использования опиоидов. Минимальная эффективная концентрация и токсическая концентрация повышается с толерантностью. Поэтому невозможно установить диапазон оптимальных терапевтических концентраций фентанила. Корректировка индивидуальной дозы фентанила

основана на реакции пациента и уровне толерантности. Необходимо учитывать латентный период от 12 до 24 часов после первой ТТС и после увеличения дозы.

#### *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 нарушениями функции почек*

Ожидается, что влияние нарушения функции почек на фармакокинетику фентанила будет ограниченным, поскольку выведение неизменного фентанила с мочой составляет менее 10% и нет известных активных метаболитов, выводимых почками. Однако, поскольку влияние нарушения функции почек на фармакокинетику фентанила не установлено, рекомендуется соблюдать осторожность

##### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Пациентов с нарушениями функции печени следует тщательно наблюдать для выявления симптомов токсичности фентанила и при необходимости снизить дозу препарата Дюрогезик®. Данные лиц с циррозом и смоделированные данные лиц с различной степенью нарушения функции печени после применения трансдермального фентанила показали, что концентрации фентанила могут быть увеличены и клиренс фентанила может быть уменьшен по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. В моделировании отмечено, что АUC равновесного состояния у пациентов с нарушениями функции печени класса В по классификации Чайлд-Пью (оценка по Чайлд-Пью = 8) будет примерно в 1.36 раза больше по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией печени (класс А; оценка по Чайлд-Пью = 5.5). Результаты исследования у пациентов с заболеванием печени класса С (оценка по Чайлд-Пью = 12.5) показывают, что концентрация фентанила накапливается с каждым применением, что приводит к увеличению АUC примерно в 3.72 раза в равновесном состоянии.

##### *Дети*

Концентрации фентанила были измерены у более чем 250 детей в возрасте от 2 до 17 лет, которые применяли ТТС с фентанилом в диапазоне доз от 12.5 до 300 мкг / ч. С учетом различий в массе тела, предполагается, что клиренс (л/час/кг) примерно на 80% выше у детей в возрасте от 2 до 5 лет и на 25%

выше у детей в возрасте от 6 до 10 лет по сравнению с детьми в возрасте от 11 до 16 лет, клиренс у которых схож с клиренсом взрослых пациентов. Эти результаты были учтены при разработке рекомендации по дозировке у детей.

### **Фармакодинамика**

Фентанил - опиоидный анальгетик, взаимодействующий с  $\mu$ -опиатными рецепторами. Основными терапевтическими эффектами препарата являются обезболивающий и седативный.

#### *Дети*

Безопасность препарата Дюрогезик<sup>®</sup> была оценена в трех открытых исследованиях с участием 289 детей в возрасте от 2 до 17 лет включительно, страдающих от хронической боли. Восемьдесят детей в возрасте от 2 до 6 лет включительно. Из всех 289 субъектов, принимавших участие в 3 исследованиях, 110 начали лечение с препаратом Дюрогезик<sup>®</sup> в дозе 12.5 мкг/час. Из 110 субъектов 23 (20.9%) ранее получали эквивалент <30 мг перорального морфина/сутки, 66 (60.0%) получали дозу, эквивалентную 30 до 44 мг перорального морфина/сутки, и 12 (10.9%) получили эквивалент не менее 45 мг перорального морфина/сутки (нет данных для 9 [8.2%] субъектов). Оставшиеся 179 субъектов начинали лечение с 25 мкг/час, 174 (97.2%) из них принимали опиоиды в дозах эквивалентны не менее 45 мг перорального морфина. Из оставшихся 5 пациентов с начальной дозой 25 мкг/час, чья суточная доза предыдущего опиоида была эквивалентна <45 мг перорального морфина/сутки, 1 (0.6%) ранее получал дозу эквивалентную <30 мг перорального морфина/сутки и 4 (2.2%) получали дозу, эквивалентную от 30 до 44 мг перорального морфина/сутки.

### **Показания к применению**

#### *Взрослые и подростки старше 16 лет*

- выраженная хроническая боль, требующая длительного применения опиоидных анальгетиков

#### *Дети*

- длительное применение при выраженных хронических болях у детей старше 2-х лет, принимавших опиоидные анальгетики.

### **Способ применения и дозы**

Доза препарата Дюрогезик<sup>®</sup> подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и должна регулярно оцениваться после аппликации ТТС. Должна быть использована самая низкая эффективная доза.

ТТС 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.

### **Подбор начальной дозы**

Начальная доза препарата Дюрогезик<sup>®</sup> подбирается, исходя из предшествующего использования опиоидных анальгетиков. Рекомендуется назначать Дюрогезик<sup>®</sup> пациентам, демонстрирующим опиоидную толерантность. Кроме того, необходимо также учитывать общее состояние и состояние

здоровья пациента, в том числе рост, возраст пациента, степень истощения, а также степень толерантности к опиоидам.

### *Взрослые*

#### *Пациенты, ранее принимавшие опиоиды*

Для перехода от пероральных или парентеральных форм опиоидов к препарату Дюрогезик® у пациентов с толерантностью к опиоидам необходимо руководствоваться таблицей 1 «Перевод на эквивалентную обезболивающую дозу», представленной ниже. Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12.5 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Дюрогезик® в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию.

#### *Пациенты, ранее не принимавшие опиоиды*

Как правило, применение трансдермального пластыря не рекомендуется у пациентов, ранее не принимавших опиоиды. Должны быть рассмотрены альтернативные пути введения (пероральный, парентеральный). Во избежание передозировки пациентам, ранее не принимавшим опиоиды назначают низкодозированные опиоиды немедленного высвобождения (например, морфин, гидроморфон, оксикодон, трамадол и кодеин), которые должны титроваться до тех пор, пока болеутоляющая дозировка не будет эквивалентна 12.5 или 25 мкг/ч дозы препарата Дюрогезик®. И только тогда можно перейти на Дюрогезик®.

В случае, если прием пероральных опиоидов невозможен и Дюрогезик® является единственным подходящим вариантом для лечения пациентов, ранее не принимавших опиоиды, должна быть рассмотрена только самая низкая начальная доза препарата (т.е. 12.5 мкг/ч). При таких обстоятельствах, пациент должен находиться под тщательным контролем. Потенциальная возможность возникновения серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции существует у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, даже если была назначена самая низкая доза препарата Дюрогезик®.

#### *Перевод на эквивалентную обезболивающую дозу*

У пациентов принимающих в настоящее время опиоиды, начальная доза препарата Дюрогезик® подбирается, исходя из суточной дозы предшествующего использования опиоидных анальгетиков. Чтобы рассчитать соответствующую начальную дозу препарата Дюрогезик®, следуйте инструкциям, приведенным ниже.

1. Рассчитать предшествующую 24-часовую потребность (в мг/сут) опиоида
2. Перевести это количество в эквивалентную пероральную дозу морфина при помощи Таблицы 1 для соответствующего способа применения.

Для получения дозы препарата Дюрогезик®, соответствующей рассчитанной 24-часовой дозы эквивалентного морфина, используйте таблицу 2 или 3 следующим образом:

- a. Таблица 2 предназначена для взрослых пациентов, которым требуется ротация опиоидов или которые менее клинически стабильны (коэффициент

конверсии перорального морфина в трансдермальный фентанил приблизительно равен 150:1).

б. Таблица 3 предназначена для взрослых пациентов со стабильным и хорошо переносимым режимом приема опиоидов (коэффициент конверсии перорального морфина в трансдермальный фентанил приблизительно равен 100:1).

**Таблица 1: Таблица преобразования - коэффициенты умножения для преобразования суточной дозы предшествующих опиоидов в эквивалентную 24-часовую пероральную дозу морфина (мг/сутки ранее принимаемого опиата x коэффициент = эквивалентная 24-часовая пероральная доза морфина).**

Ранее принимаемый опиоид	Способ применения	Коэффициент умножения
Морфин	внутри	1 <sup>a</sup>
	парентерально	3
Бупреноприн	под язык	75
	парентерально	100
Кодеин	внутри	0.15
	парентерально	0.23
Диаморфин	внутри	0.5
	парентерально	6 <sup>b</sup>
Фентанил	внутри	-
	парентерально	300
Гидроморфон	внутри	4
	парентерально	20 <sup>b</sup>
Кетобемидон	внутри	1
	парентерально	3
Леворфранол	внутри	7.5
	парентерально	15 <sup>b</sup>
Метадон	внутри	1.5
	парентерально	3 <sup>b</sup>
Оксикодон	внутри	1.5
	парентерально	3
Оксиморфон	ректально	3
	парентерально	30 <sup>b</sup>
Петидин	внутри	-
	парентерально	0.4 <sup>b</sup>
Тапентадол	внутри	0.4
	парентерально	-
Трамадол	внутри	0.25
	парентерально	0.3

<sup>a</sup> Соотношение силы действия морфина при внутримышечном/пероральном способе введения, основано на клиническом опыте, полученном при лечении пациентов с хроническими болями.

<sup>b</sup> На основании исследований однократной дозы, в которых в/м доза вышеуказанных препаратов сравнивалась с морфином для определения относительной эффективности. Данные пероральные дозы рекомендованы при переходе от парентерального к пероральному способу введения.

**Таблица 2: Рекомендованная начальная доза препарата Дюрогезик<sup>®</sup> определенная на основе суточной пероральной дозы морфина (для пациентов, которым требуется замена опиоида или для менее клинически стабильных пациентов: коэффициент**

**преобразования перорального морфина в трансдермальный фентанил приблизительно равен 150:1)<sup>1</sup>**

Суточная пероральная доза морфина (мг/сутки)	Доза препарата Дюрогезик <sup>®</sup> (мкг/ч)
<90	12.5
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

\* В ходе клинических испытаний эти значения суточных доз морфина использовались в качестве основы для перехода на Дюрогезик<sup>®</sup>

**Таблица 3: Рекомендованная начальная доза препарата Дюрогезик<sup>®</sup> определенная на основе суточной пероральной дозы морфина (для пациентов на стабильной и хорошо переносимой терапии опиоидами: коэффициент преобразования перорального морфина в трансдермальный фентанил приблизительно равен 100:1)**

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	Доза препарата Дюрогезик <sup>®</sup> (мкг/ч)
≤ 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

Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата Дюрогезик<sup>®</sup> у пациентов, не может быть произведена менее чем через 24 часа после аппликации. Этот промежуток времени обусловлен постепенным повышением концентрации фентанила в сыворотке крови в течение 24 часов после аппликации.

Предыдущую обезболивающую терапию следует отменять постепенно после аппликации начальной дозы препарата Дюрогезик<sup>®</sup>, пока его обезболивающее действие не стабилизируется.



## **Подбор дозы и поддерживающая терапия**

ТТС Дюрогезик® следует заменять новой каждые 72 часа. Доза подбирается индивидуально, на основе среднего ежедневного использования дополнительных анальгетиков, соблюдая баланс между достижением необходимого обезболивания и переносимостью пациентом. Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 мкг/ч или 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании (пероральные дозы морфина 45 мг/сут и 90 мг/сут примерно эквивалентны дозам препарата Дюрогезик® 12.5 мкг/ч и 25 мкг/ч соответственно).

После увеличения дозы может потребоваться до 6 дней для достижения контроля над болью в новой дозе. Поэтому после увеличения дозы, пациентам следует использовать пластыри с более высокой дозой в течение двух 72-часовых аппликаций до последующего увеличения дозы.

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.

Если адекватная анальгезия не была достигнута во время первого применения, пластырь препарата Дюрогезик® может быть заменен после 48 часов на ту же дозу, или доза может быть увеличена в течение 72 часов.

Если пластырь должен быть заменен (например, при отклеивании пластыря) до 72-го часов, пластырь той же дозы должен быть наклеен на другой участок кожи. Это может привести к увеличению концентрации в сыворотке крови, и пациент должен находиться под тщательным контролем.

### *Прекращение лечения препаратом Дюрогезик®*

При необходимости прекращения применения препарата Дюрогезик® замену данного препарата другими опиоидными анальгетиками следует проводить постепенно, начиная с низких доз и постепенным ее увеличением. Такой режим замены препаратов необходим по причине постепенного снижения концентрации фентанила после удаления ТТС Дюрогезик®, при этом 50% снижение концентрации фентанила в сыворотке занимает 20 ч. Отмена опиоидной анальгезии всегда должна быть постепенной для того, чтобы предотвратить развитие синдрома отмены. Симптомы синдрома отмены возможны у некоторых пациентов после перехода или коррекции дозы.

Таблицы 1, 2 и 3 следует использовать только для перехода с пероральных форм опиоидов (в пересчете на эквивалент морфина) на ТТС Дюрогезик®. При переходе с ТТС Дюрогезик® на другие обезболивающие средства возможна передозировка. Эти рекомендации не могут быть использованы для этой цели.

### Особые группы пациентов

### *Пожилые пациенты*

Применение препарата Дюрогезик® пожилыми лицами должно осуществляться под тщательным контролем и доза должна быть подобрана индивидуально в зависимости от состояния пациента.

Пожилым пациентам, ранее не принимавших опиоиды, лечение следует рассматривать только в том случае, если польза перевешивают риски. В этом случае, должна быть рассмотрена только самая низкая начальная доза препарата Дюрогезик® (т.е. 12.5 мкг/ч).

### *Нарушения функции печени и почек*

Пациенты с нарушениями функции печени и почек, применяющие Дюрогезик®, должны находиться под постоянным наблюдением и доза должна быть подобрана индивидуально в зависимости от состояния пациента.

Пациентам с нарушениями функции печени и почек, ранее не принимавшим опиоиды, лечение следует рассматривать только в том случае, если польза перевешивают риски. В этом случае, должна быть рассмотрена только самая низкая начальная доза препарата Дюрогезик® (т.е. 12.5 мкг/ч).

### *Дети*

*Дети 16 лет и старше:* применяют дозы для взрослых

*Дети от 2 до 16 лет:* Дюрогезик® должен применяться у детей от 2 до 16 лет, если они ранее уже получали эквивалентную дозу не менее 30 мг морфина в сутки.

Для перехода от пероральных или парентеральных форм опиоидов к препарату Дюрогезик® у пациентов детского возраста с толерантностью к опиоидам необходимо руководствоваться таблицей 1 «Перевод на эквивалентную обезболивающую дозу» и таблицей 4 «Рекомендованная начальная доза препарата Дюрогезик® для детей в зависимости от суточной пероральной дозы морфина».

**Таблица 4: Рекомендованная начальная доза препарата Дюрогезик® для детей<sup>1</sup> в зависимости от суточной пероральной дозы морфина<sup>2</sup>**

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	Доза препарата Дюрогезик® (мкг/ч) <sup>2</sup>
30-44	12.5
45-134	25

<sup>1</sup> переход к Дюрогезик® более чем 25 мкг/ч для детей и взрослых (см. таблицу 2)

<sup>2</sup> В ходе клинических испытаний эти значения суточных доз морфина использовались в качестве основы для перехода на Дюрогезик®

В двух педиатрических исследованиях, требуемая доза препарата Дюрогезик® был рассчитана консервативно: 30 мг до 44 мг суточной пероральной дозы морфина или эквивалента были заменены на препарат Дюрогезик® 12.5 мкг/ч. Следует отметить, что эта рекомендация относится для перехода с пероральных форм опиоидов (в пересчете на эквивалент морфина) на ТТС Дюрогезик®. При переходе с ТТС Дюрогезик® на другие обезболивающие средства возможна передозировка. Эти рекомендации не могут быть использованы для этой цели.

При первой аппликации пластыря Дюрогезик® анальгетический эффект в течении первых 24 часов еще не оптимальный. Поэтому, в течении первых 12 часов после перехода на ТТС Дюрогезик®, пациенту следует регулярно принимать анальгетики и в течение следующих 12 часов, анальгетики следует вводить по клиническим показаниям.

Следует проводить наблюдение за пациентами на наличие побочных эффектов, которые могут включать гиповентиляцию, как минимум в течении 48 часов после начала терапии препаратом Дюрогезик® или после увеличения дозировки.

Дюрогезик® не следует использовать у детей до 2 лет, поскольку безопасность и эффективность не установлены.

### **Подбор дозы и поддерживающая терапия**

ТТС Дюрогезик® следует заменять новой каждые 72 часа. Доза подбирается индивидуально, соблюдая баланс между достижением необходимого обезболивания и переносимостью пациентом. Корректировка дозы должна проводиться каждые 72 часов. Если обезболивающего эффекта ТТС Дюрогезик® недостаточно, следует дополнительно назначить раствор морфина или другой опиоид короткого действия. В зависимости от необходимости дополнительного анальгетика и уровня боли, испытываемой ребенком возможно увеличение дозы. Корректировку дозы следует проводить с шагом 12.5 мкг фентанила в час, что эквивалентно 1 ТТС Дюрогезик® 12.5 мкг / ч.

### *Способ применения*

Дюрогезик® предназначен только для трансдермального применения.

Дюрогезик® следует наносить на плоскую поверхность неповрежденной и необлученной кожи туловища или верхних отделов рук.

У маленьких детей, ТТС лучше всего применять на спине, чтобы предотвратить удаление пластыря ребенком.

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 использовать запрещено.

Дюрогезик® следует наклеить сразу после извлечения из запаянного пакета. Для извлечения трансдермальной системы из пакета, найдите предварительные прорезы (показаны стрелкой на этикетке ТТС) вдоль запаянного края. Сложите пакет по прорезам и аккуратно разорвите пакетик. Затем откройте пакет с двух сторон 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 к месту аппликации на 30 секунд. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. Тщательно вымойте руки.

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 система может быть наклеена только с интервалом в несколько дней.

### **Побочные действия**

Оценка безопасности ТТС Дюрогезик® для облегчения хронической боли, вызванной онкологическим заболеванием и боли различного генеза была оценена у 1565 взрослых и 289 пациентах детского возраста, принимавших участие в 11 клинических исследованиях (1 двойное слепое, плацебо-контролируемое; 7 открытых исследований с активным контролем; 3 открытых, неконтролируемых). Эти пациенты получили по меньшей мере, одну дозу препарата Дюрогезик®, также предоставлены данные по безопасности. Наиболее частыми зарегистрированными во время клинических исследований нежелательными реакциями ( $\geq 10\%$ ) были: тошнота (35,7%), рвота (23,2%), запор (23,1%), сонливость (15,0%), головокружение (13,1%) и головная боль (11,8%).

Побочные реакции, развившиеся при использовании препарата Дюрогезик® и полученные из этих клинических исследований, в том числе вышеуказанные побочные эффекты, а также из опыта пострегистрационного применения, представлены ниже.

Перечисленные далее побочные действия распределены по частоте возникновения. Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестной частоты (не может быть установлено, исходя из имеющихся данных). В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения частоты возникновения.

*Очень часто ( $\geq 1/10$ )*

- сонливость, головокружение, головная боль
- тошнота, рвота, запор

*Часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

- гиперчувствительность
- анорексия
- бессонница, депрессия, тревожное состояние, спутанность сознания, галлюцинации
- тремор, парестезии
- вертиго
- сердцебиение, тахикардия
- гипертензия

- одышка
  - диарея, сухость во рту, боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия
  - потливость, зуд, сыпь, эритема
  - мышечные спазмы
  - задержка мочи
  - усталость, периферические отеки, астения, недомогание, чувство холода
- Нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )*
- ажитация, дезориентация, эйфория
  - гипоэстезия, судороги (включая клонические судороги и большой эпилептический припадок), амнезия, спутанность сознания, потеря сознания
  - зрительные нарушения
  - брадикардия, цианоз
  - гипотензия
  - угнетение дыхания, респираторный дистресс-синдром
  - кишечная непроходимость
  - экзема, аллергический дерматит, раздражение кожи, дерматит, контактный дерматит
  - подергивания мышц
  - эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция
  - реакция в месте применения, гриппоподобные симптомы, изменение температуры тела (лихорадка), повышенная чувствительность в месте применения, «синдром отмены», пирексия\*

*Редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )*

- миоз
- апноэ, гиповентиляция
- частичная кишечная непроходимость
- дерматит в месте применения, экзема в месте применения

*Неизвестной частоты*

- анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции
- брадипноэ

\* Частота (нечасто) основана на анализе частоты случаев, включающем только взрослых и детей с болью, не вызванной раком, принимавших участие в клиническом исследовании.

*Дети*

Оценка безопасности ТТС Дюрогезик® для облегчения хронической боли, вызванной онкологическим заболеванием и боли различного генеза была оценена у 289 детей (<18 лет), участвовавших в 3-х клинических исследованиях. Эти пациенты получили по меньшей мере, одну дозу препарата Дюрогезик®, также предоставлены данные по безопасности.

Профиль безопасности у детей и подростков, применявших Дюрогезик® был сопоставим со взрослыми. В педиатрической практике не было выявлено дополнительных рисков, кроме обычно ожидаемых при использовании опиоидов для обезболивания состояний, связанных с тяжелым заболеванием. Также, при правильном применении трансдермального пластыря, даже у

детей 2-х летнего возраста, не было выявлено никаких рисков ассоциированных с педиатрической практикой.

На основании данных о безопасности, полученных из трех клинических исследованиях у детей, наиболее частыми зарегистрированными нежелательными реакциями ( $\geq 10\%$ ) были: рвота (33.9%), тошнота (23.5%), головная боль (16.3%), запор (13.5%), диарея (12.8%) и зуд (12.8%).

При длительном применении ТТС Дюрогезик<sup>®</sup>, как и при применении других опиоидных анальгетиков могут развиваться толерантность, физическая и психическая зависимость.

Симптомы «синдрома отмены», связанные с опиоидами (например, тошнота, рвота, диарея, беспокойство, дрожь) могут развиваться у некоторых пациентов после снижения дозы или резкой отмены лечения Дюрогезик<sup>®</sup>.

Очень редко отмечались случаи синдрома отмены у новорожденных детей, матери которых постоянно применяли Дюрогезик<sup>®</sup> во время беременности.

Случаи серотонинового синдрома зарегистрированы при совместном введении фентанила с серотонергетиками с высокой активностью.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам
- острая боль или послеоперационные боли, требующие короткого периода лечения и вероятности развития опасного для жизни угнетения дыхания
- тяжелое угнетение дыхания

### **Лекарственные взаимодействия**

#### *Фармакодинамические взаимодействия*

#### *Лекарственные средства влияющие на ЦНС и алкоголь*

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, комы или приводить к летальному исходу. Прием любого из указанных препаратов одновременно с применением препарата Дюрогезик<sup>®</sup>, требует особого наблюдения за пациентом.

#### *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<sup>®</sup> ранее, чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО.

#### *Серотонинергические препараты*

Совместное применение фентанила с серотонинергическими 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.

#### Серотонергетики

Одновременное введение фентанила с серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), или ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) может привести к повышенному риску развития серотонинового синдрома, который является потенциально смертельным.

#### *Применение с агонистами/антагонистами*

Не рекомендуется одновременное применение с бупренорфином, нальбуфином или пентазоцином.

Они имеют высокую аффинность с опиоидными рецепторами и относительно низкую собственную активность и поэтому частично противодействуют обезболивающему эффекту фентанила, который может вызвать симптомы синдрома отмены у больных с опиоидной зависимостью.

#### *Фармакокинетические взаимодействия*

##### *Ингибиторы CYP3A4*

Фентанил обладает высоким клиренсом, быстро и интенсивно метаболизируется, главным образом цитохромом CYP3A4. При совместном применении с ингибиторами цитохрома P450 CYP3A4 возможно увеличение концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и возможных побочных эффектов, развитие тяжелого угнетения дыхания.

Степень взаимодействия с сильным ингибитором CYP3A4, как ожидается, будет выше, чем для слабого или умеренного ингибитора CYP3A4. Получены сообщения о серьезном угнетении дыхания после совместного применения ингибиторов CYP3A4 с трансдермальным фентанилом, в том числе со смертельным исходом после совместного введения с умеренным ингибитором CYP3A4. Одновременное применение ингибиторов CYP3A4 и препарата Дюрогезик® не рекомендуется, если пациент не находится под тщательным контролем. Примеры активных веществ, которые могут повысить концентрацию фентанила: амиодарон, циметидин, кларитромицин, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ритонавир, верапамил и вориконазол (это перечен не является исчерпывающим). После одновременного применения слабого, умеренного или сильного ингибитора CYP3A4 и краткосрочного внутривенного введения фентанила, клиренс фентанила снижается на  $\leq 25\%$ , но с ритонавиром (сильный ингибитор CYP3A4), клиренс фентанила снижается в среднем на 67%. Степень взаимодействия ингибиторов CYP3A4 при

долгосрочном чрезкожном введении фентанила не известна, но может быть более значительной, чем при краткосрочном внутривенном введении.

#### *Индукторы CYP3A4*

Совместное применение препарата с индукторами изофермента CYP3A4 может привести к понижению концентрации фентанила в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта.

Рекомендуется соблюдать осторожность во время сопутствующего применения индукторов CYP3A4 и препарата Дюрогезик®. Возможно потребуется повышение дозы препарата Дюрогезик® или замена на обезбаливающее средство с другим активным веществом. Снижение дозы фентанила и тщательное наблюдение рекомендованы до отмены сопутствующей терапии с индуктором CYP3A4. Эффект индуктора постепенно уменьшается, и это может привести к увеличению концентрации фентанила, что может усилить или продлить терапевтические эффекты и неблагоприятные реакции и привести к серьезному угнетению дыхания. Тщательный мониторинг необходимо продолжать до достижения стабильного действия лекарственных средств. Примеры активных веществ, которые могут уменьшить концентрацию фентанила в плазме: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин (этот перечень не является исчерпывающим).

#### *Дети*

Исследования по взаимодействию проводились только у взрослых.

#### **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 приблизительно 20-27 часов.

Пациенты и их опекуны должны быть проинформированы, что препарат Дюрогезик® содержит активное вещество в количестве, которое может быть смертельным, особенно для ребенка. Поэтому, ТТС Дюрогезик® следует хранить в недоступных для детей местах до и после использования.

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

Применение препарата Дюрогезик® у пациентов, ранее не принимавших опиоиды были связаны с очень редкими случаями значительного угнетения дыхания и/или смерти, когда препарат использовался как начальная терапия опиоидами, особенно у пациентов с болью не связанной с раком. Потенциальная возможность возникновения серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции существует у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, особенно у пациентов пожилого возраста или у пациентов с нарушениями функции печени и почек, даже если была назначена самая низкая доза препарата Дюрогезик®. Тенденция развития толерантности варьируется в широких пределах между отдельными людьми. Рекомендуется



назначать препарат Дюрогезик® пациентам, демонстрирующим опиоидную толерантность.

#### *Угнетение дыхания*

При использовании пластыря препарата Дюрогезик®, у некоторых пациентов возможно развитие угнетения дыхания, и в связи с этим больные должны быть под наблюдением. Угнетение дыхания может сохраняться после удаления пластыря. Частота проявления угнетения дыхания увеличивается при повышении 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.

#### *Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления*

При многократном введении опиоидов может развиваться толерантность, а также физическая и психическая зависимость. Как и при применении других агонистов опиоидных рецепторов, возможны случаи злоупотребления фентанилом. Злоупотребление или преднамеренное использование препарата Дюрогезик® не по назначению могут привести к передозировке и/или к смерти. Пациенты с наркотической зависимостью или злоупотреблением алкоголем в анамнезе, имеют более высокий риск развития зависимости и злоупотребления при лечении опиоидами. 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, злоупотребления или возникновения зависимости.

#### *Нарушения ЦНС включая повышение внутричерепного давления*

Дюрогезик® следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания СО<sub>2</sub>. 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, следовательно, с осторожностью назначается пациентам с брадиаритмией.

#### *Гипотензия*

Опиоиды могут вызывать гипотензию, особенно у пациентов с острой гиповолемией. Поэтому необходимо принимать меры предосторожности и пролечить больных с гипотензией и/или гиповолемией до применения препарата Дюрогезик®.

#### *Нарушения функции печени*

Фентанил метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, таким образом, у больных с заболеваниями функции печени возможно замедленное

выведение. Если пациенты с нарушенной функцией печени получают Дюрогезик<sup>®</sup>, они должны тщательно наблюдаться для выявления симптомов возможной токсичности фентанила, и при необходимости доза препарата Дюрогезик<sup>®</sup> должна быть снижена.

#### *Нарушения функции почек*

Нарушение функции почек не влияет на выведение фентанила в клинически значимой степени, однако следует проявлять осторожность, т.к. фармакокинетика фентанила не исследовалась в данной популяции. Если пациенты с нарушенной функцией почек получают Дюрогезик<sup>®</sup>, они должны тщательно наблюдаться для выявления симптомов возможной токсичности фентанила, и при необходимости доза препарата Дюрогезик<sup>®</sup> должна быть снижена. Дополнительные ограничения относятся к пациентам с нарушением функции почек, не получавшим опиоиды.

#### *Лихорадка/внешние источники тепла*

Концентрации фентанила в сыворотке могут повышаться, если температура тела повышается. Следовательно, пациенты с лихорадкой должны находиться под постоянным наблюдением для выявления характерных для опиоидов побочных эффектов и, при необходимости, последующей коррекции дозы. Отмечено увеличение высвобождения фентанила из ТТС при повышении температуры, в результате которого возможны передозировка и смерть пациента. Всем пациентам необходимо избегать прямого воздействия внешних источников тепла, таких как грелки, одеяла с подогревом, нагревательные лампы, лампы для загара, интенсивные солнечные ванны, сауны, джакузи, солярий, ванны с горячей водой и т.п., на место аппликации ТТС Дюрогезик<sup>®</sup>

#### *Серотониновый синдром*

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Дюрогезик<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> следует отменить.

#### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

### *Взаимодействие с ингибиторами цитохрома CYP3A4*

При совместном применении с ингибиторами цитохрома P450-3A4 (CYP3A4) возможно увеличение концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и побочных действий и привести к тяжелому угнетению дыхания. Таким образом, одновременный прием ингибиторов цитохрома CYP3A4 и препарата Дюрогезик® не рекомендуется, за исключением случаев, когда преимущества перевешивают риски развития побочных эффектов. Как правило, пациент должен подождать два дня после окончания лечения ингибитором CYP3A4 до использования первой ТТС Дюрогезик®. Однако длительность ингибирования разнообразна и у некоторых ингибиторов CYP3A4 с длинным периодом полувыведения, например, амиодарон или у зависимых от времени ингибиторов, таких как эритромицин, иделалисиб, нитроглицерин и ритонавир, этот период может быть длиннее. Следовательно, перед использованием первой ТТС Дюрогезик® необходимо проверить инструкцию по применению ингибитора CYP3A4 и уточнить период выведения активного вещества и продолжительность ингибирования.

У пациентов, получавших Дюрогезик®, необходимо выждать по крайней мере 1 неделю после удаления последней ТТС перед началом лечения с ингибитором CYP3A4. Если сопутствующее использование ТТС Дюрогезик® с ингибитором CYP3A4 необходимо, следует тщательно контролировать признаки и симптомы повышенного или продолжительного терапевтического эффекта и побочного эффекта фентанила (в частности, угнетение дыхательной функции), при необходимости доза препарата Дюрогезик® может быть уменьшена или лечение прекращено.

### *Случайное воздействие ТТС*

Случайное воздействие препарата Дюрогезик® на кожу человека, не использующего ТТС (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 применяющего препарат, ТТС должна быть немедленно удалена.

### *Применение у пожилых пациентов*

Данные, полученные при исследованиях внутривенного введения фентанила, позволяют предположить, что у пожилых пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, а кроме того, такие пациенты могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. Пожилые пациенты, применяющие препарат Дюрогезик®, должны находиться под постоянным наблюдением врача для выявления симптомов возможной токсичности 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.

#### *Пациенты с тяжелой миастенией*

Могут встречаться неэпилептические (мио)клонические реакции. Следует соблюдать осторожность при лечении больных с тяжелой миастенией.

#### *Применение с агонистами/антагонистами*

Не рекомендуется одновременное применение с бупренорфином, нальбуфином или пентазоцином.

#### *Дети*

Дюрогезик® не должен назначаться детям, которым прежде не применялось обезболивание опиоидами. Потенциальная возможность возникновения серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции существует независимо от назначенной дозы препарата Дюрогезик®.

Использование препарата Дюрогезик® у детей младше 2-х лет не исследовалось. Дюрогезик® можно назначать только детям, уже получавшим опиоиды, в возрасте от 2-х лет и старше. Для предотвращения случайного проглатывания пластыря детьми, будьте осторожны при выборе места аппликации ТТС Дюрогезик® и регулярно следите за тем, как ТТС приклеен.

#### ***Беременность и период лактации***

##### *Беременность*

Данных о применении Дюрогезик® во время беременности нет.

Потенциальный риск для людей неизвестен хотя, установлено что фентанил, как анестетик при внутривенном введении, проникает через плаценту в начале беременности. Отмечались случаи синдрома отмены у новорожденных детей, матери которых постоянно 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.

##### *Период лактации*

Фентанил выделяется с грудным молоком и может вызвать седацию/угнетение дыхания у новорожденного. Грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения ТТС Дюрогезик® и в течение 72 часов по крайней мере после удаления ТТС.

##### *Фертильность*

Клинических данных о влиянии фентанила на фертильность нет.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Дюрогезик® может ухудшить психические и/или физические функции, необходимые для выполнения потенциально опасной работы, такой как управление транспортным средством или работа с техникой.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Симптомы передозировки фентанилом являются продолжением фармакологической активности этого лекарственного средства. Наиболее серьезным эффектом является угнетение дыхания.

### *Лечение*

Для устранения угнетения дыхания необходимо принимать срочные меры, включая удаление ТТС, физическое или вербальное воздействие на пациента. Затем возможно введение специфического опиоидного антагониста, такого как налоксон.

Угнетение дыхания после передозировки может увеличить продолжительность действия опиоидного антагониста. Интервал между дозами в/в антагониста необходимо подбирать внимательно из-за возможности повторной наркотизации после удаления ТТС. Может потребоваться повторное введение или непрерывная инфузия налоксона. Восстановление наркотического эффекта может привести к острому началу боли и высвобождению катехоламинов. Если клиническая ситуация ухудшается, необходимо поддержать функцию дыхательных путей с помощью орофарингеальной или эндотрахеальной трубки. Необходимо ввести кислород, контролировать и поддерживать дыхание. Следует сохранять адекватную температуру тела и гидратацию. При тяжелой или устойчивой гипотонии, следует учитывать гиповолемию и лечить соответствующим парентеральным введением жидкости.

## **Форма выпуска и упаковка**

По 1 пластырю помещают в запаянный со всех сторон плоский пакет из ламинированной фольги (снаружи внутрь) полиэтилентерефталат/полиэтилен низкой плотности/алюминиевая фольга/адгезивный слой/ акрило-нитрильная пленка.

По 5 пакетов вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

## **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 15°C до 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

## **Срок хранения**

2 года

Не использовать по истечении срока годности препарата.

## **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель/Упаковщик**

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

**Владелец регистрационного удостоверения**

ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com