ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЮРОГЕЗІК®

(DUROGESIC®)

Склад:

діюча речовина: fentanyl;

1 пластир містить фентанілу 4,2 мг (25 мкг/год) або 8,4 мг (50 мкг/год), або 12,6 мг (75 мкг/год), або 16,8 мг (100 мкг/год);

допоміжні речовини: адгезивний шар: поліакрилат (Duro-Tak® 87-4287); підкладка: сополімер поліетилентерефталату і етиленвінілацетату; захисна плівка: силіконізований поліетилентерефталат.

Лікарська форма. Пластир трансдермальний.

Основні фізико-хімічні властивості: прямокутний пластир площею 10,5 $см^2$ (для 25 мкг/год), 21,0 $см^2$ (для 50 мкг/год), 31,5 $см^2$ (для 75 мкг/год), 42 $см^2$ (для 100 мкг/год), із заокругленими краями, прозорий з нанесеними чіткими написами назви продукту, сили дії та країв червоним (для 25 мкг/год), зеленим (для 50 мкг/год), синім (для 75 мкг/год), сірим (для 100 мкг/год) чорнилом, із мінімумом видимих неоднорідностей і деформацій форми.

Фармакотерапевтична група. Анальгетики. Опіоїди. Похідні фенілпіперидину.

Код АТХ N02A B03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Фентаніл – синтетичний опіоїдний анальгетик, що переважно взаємодіє з μ-опіоїдними рецепторами. Основними терапевтичними діями препарату є знеболювальна і седативна.

Діти

Безпеку застосування лікарського засобу Дюрогезік® оцінювали в 3 відкритих дослідженнях за участю 289 дітей з хронічним болем віком від 2 до 17 років включно. Вісімдесят дітей були

віком від 2 до 6 років включно. Із 289 пацієнтів, які брали участь у цих 3 дослідженнях, 110 розпочали лікування лікарським засобом Дюрогезік® з дози 12 мкг/год. З цих 110 пацієнтів 23 (20,9 %) раніше отримували еквівалентну пероральну дозу морфіну < 30 мг на день, 66 (60,0 %) отримували еквівалентну пероральну дозу морфіну від 30 до 44 мг на день, а 12 (10,9 %) отримували еквівалентну пероральну дозу морфіну щонайменше 45 мг на день (дані відсутні для 9 (8,2 %) пацієнтів). Початкові дози 25 мкг/год і вище застосовували іншим 179 пацієнтам, 174 (97,2 %) з яких приймали дози опіоїдів на рівні еквівалентної пероральної дози морфіну щонайменше 45 мг на день. Серед решти 5 пацієнтів, яким застосовували початкову дозу щонайменше 25 мкг/год, а попередні дози опіоїдів у яких становили < 45 мг еквівалентної пероральної дози морфіну на день, 1 (0,6 %) пацієнт раніше отримував еквівалентну пероральну дозу морфіну < 30 мг на день, а 4 (2,2 %) – еквівалентну пероральну дозу морфіну від 30 до 44 мг на день (див. розділ «Побічні реакції»).

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Дюрогезік® забезпечує безперервне системне вивільнення фентанілу протягом 72 годин після наклеювання пластиру. Після наклеювання пластиру Дюрогезік® фентаніл всмоктується через шкіру, а депо фентанілу концентрується у верхніх шарах шкіри. Згодом фентаніл потрапляє до системного кровообігу. Полімерна матриця та розповсюдження фентанілу крізь шари шкіри забезпечують відносно постійну швидкість вивільнення. Різниця між концентраціями фентанілу у пластирі та у шкірі призводить до вивільнення лікарського засобу. Середня біодоступність фентанілу при трансдермальному застосуванні становить 92 %.

Після першої аплікації пластиру Дюрогезік® концентрація фентанілу в сироватці крові поступово збільшується, зазвичай вирівнюється через 12-24 години та залишається відносно постійною протягом решти 72-годинного періоду застосування. До кінця другого 72-годинного періоду аплікації досягається рівноважна концентрація в сироватці крові, яка підтримується за допомогою наступних аплікацій пластиру того ж дозування. Внаслідок кумуляції значення AUC і C_{max} протягом інтервалу між застосуванням в рівноважному стані приблизно на 40 % вищі, ніж після одноразового застосування. Досягнення та підтримання постійної концентрації в сироватці крові визначається індивідуальною проникністю шкіри у пацієнта та кліренсом фентанілу в організмі. Спостерігалася висока міжсуб’єктна варіабельність концентрації фентанілу в плазмі крові.

Фармакокінетичне моделювання передбачає, що концентрація фентанілу в сироватці може збільшитися на 14 % (в межах 0-26 %), якщо новий пластир застосовується через 24 години, а не після рекомендованого 72-годинного періоду застосування попереднього пластиру.

Підвищення температури шкіри може збільшити абсорбцію фентанілу при трансдермальному застосуванні (див. розділ «Особливості застосування»). Підвищення температури шкіри через застосування електричної грілки, налаштованої на низьку температуру, в місці нанесення пластиру Дюрогезік® протягом перших 10 годин одноразового нанесення пластиру підвищувало середнє значення AUC фентанілу в 2,2 раза, а середню концентрацію в кінці періоду застосування грілки – на 61 %.

Розподіл.

Фентаніл швидко розподіляється в різних тканинах та органах, на що вказує великий об’єм розподілу (3–10 л/кг після внутрішньовенного застосування). Фентаніл накопичується у скелетних м’язах та жировій тканині і повільно вивільняється у кров.

У ході дослідження у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримували трансдермальний фентаніл, зв’язування препарату з білками плазми крові становило в середньому 95 % (діапазон 77–100 %). Фентаніл легко долає гематоенцефалічний бар’єр, проникає через плаценту та виділяється у грудне молоко.

Метаболізм.

Фентаніл має високий кліренс і швидко та інтенсивно метаболізується в основному за участю CYP3A4 в печінці. Основний метаболіт норфентаніл та інші метаболіти є неактивними. Шкіра не бере участі у перетворенні фентанілу, що застосовується трансдермально. Це було встановлено за результатами аналізу кератиноцитів клітин людини під час клінічних досліджень, де 92 % дози, що надходить із пластиру, визначалося у вигляді незміненого фентанілу у системному кровообігу.

Виведення.

Після застосування пластиру протягом 72-годинного періоду період напіввиведення фентанілу знаходиться в межах 20–27 годин. У результаті тривалої абсорбції фентанілу зі шкіри після видалення пластиру період напіввиведення фентанілу при трансдермальному застосуванні приблизно у 2–3 рази довший, ніж після внутрішньовенного застосування.

Після внутрішньовенного застосування середні значення загального кліренсу фентанілу у ході досліджень знаходились у діапазоні від 34 до 66 л/год.

Протягом 72 годин після внутрішньовенного застосування фентанілу близько 75 % дози виводиться із сечею і приблизно 9 % дози виділяється з калом. Виведення відбувається переважно у вигляді метаболітів, при цьому менше 10 % препарату виводиться в незміненому вигляді.

Лінійність/нелінійність.

Величина концентрації фентанілу у сироватці крові пропорційна до розміру пластиру Дюрогезік®. Фармакокінетика трансдермального фентанілу не змінюється при багаторазовому застосуванні.

Співвідношення фармакокінетики/фармакодинаміки.

Фармакокінетика фентанілу, співвідношення між концентраціями фентанілу і терапевтичними та побічними ефектами, а також толерантністю до опіоїдів мають велику міжсуб’єктну варіабельність. Мінімальна ефективна концентрація фентанілу залежить від інтенсивності болю та попереднього застосування опіоїдів. З толерантністю підвищується як мінімальна ефективна концентрація, так і токсична концентрація. Таким чином, неможливо встановити оптимальний терапевтичний діапазон концентрації фентанілу. Коригування індивідуальної дози фентанілу має ґрунтуватися на відповіді пацієнта та рівні толерантності. Слід також брати до уваги період уповільненої дії, що становить 12–24 години після аплікації першого пластиру або після підвищення дози.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Дані досліджень внутрішньовенного застосування фентанілу свідчать про те, що пацієнти літнього віку можуть мати знижений кліренс, подовжений період напіввиведення і бути більш

чутливими до лікарських засобів, ніж молодші пацієнти. У ході дослідження застосування Дюрогезік® здоровим добровольцям літнього віку фармакокінетика фентанілу у них суттєво не відрізнялася від такої у молодших здорових добровольців, однак пік концентрації в сироватці був нижчим, а період напіврозпаду подовжений до близько 34 годин. Якщо пацієнти літнього віку отримують Дюрогезік®, за їх станом слід пильно спостерігати для виявлення ознак токсичності фентанілу та знижувати дозу у разі необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Очікується, що вплив ниркової недостатності на фармакокінетику фентанілу буде обмеженим, оскільки виділення з сечею незміненого фентанілу становить менше 10 % і немає відомих активних метаболітів, що виводяться нирками. Однак, оскільки вплив ниркової недостатності на фармакокінетику фентанілу не оцінювали, рекомендується проявляти обережність (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушенням функції печінки.

За станом пацієнтів з порушеннями функцій печінки слід вести ретельний нагляд щодо появи ознак токсичної дії фентанілу та у разі необхідності слід зменшити дозу пластиру трансдермального Дюрогезік® (див. розділ «Особливості застосування»). Дані щодо пацієнтів з цирозом та дані моделювання свідчать про те, що у пацієнтів з різними ступенями порушень функцій печінки, які проходили лікування трансдермальним фентанілом, концентрації фентанілу можуть збільшитися, а кліренс фентанілу може зменшитися у порівнянні з пацієнтами без порушень функцій печінки. Моделювання свідчить, що значення AUC у рівноважному стані у пацієнтів з помірною печінковою недостатністю (клас В за Чайлдом – П'ю, бал = 8) буде приблизно в 1,36 раза більшим у порівнянні з пацієнтами без порушень функцій печінки (клас А за Чайлдом– П'ю, бал = 5,5). У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за Чайлдом – П'ю, бал = 12,5) концентрація фентанілу кумулюється з кожною аплікацією, що призводить до збільшення значення AUC (приблизно в 3,72 раза) у рівноважному стані.

Діти.

Концентрації фентанілу вимірювали у більш ніж 250 дітей віком від 2 до 17 років, яким застосовували пластирі з фентанілом у діапазоні доз від 12,5 до 300 мкг/год. З поправкою на масу тіла кліренс (л/год/кг) був приблизно на 80 % вищий у дітей віком від 2 до 5 років і на 25 % вищий у дітей віком від 6 до 10 років порівняно з такими у дітей віком від 11 до 16 років, у яких кліренс подібний до такого у дорослих. Ці висновки були взяті до уваги при визначенні рекомендацій щодо дозування для дітей (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування тяжкого хронічного болю у дорослих пацієнтів, які потребують безперервного

тривалого застосування опіоїдів.

Довготривала терапія тяжкого хронічного болю у дітей віком від 2 років, які отримують лікування опіоїдними анальгетиками.

Протипоказання.

Гіперчутливість до фентанілу або будь-якого компонента пластиру.

Гострий або післяопераційний біль, через відсутність можливості титрування дози при короткочасному застосуванні та через ризик розвитку тяжкої або загрозливої для життя дихальної недостатності.

Тяжка дихальна недостатність.

Через ризик летального пригнічення дихання Дюрогезік® протипоказаний:

- пацієнтам, які не є опіоїдостійкими;

- пацієнтам з гострою або тяжкою астмою;

- пацієнтам з кишковою непрохідністю;

- для лікування болю помірного ступеня.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Лікарські засоби центральної дії/ депресанти центральної нервової системи (ЦНС), включаючи алкоголь та наркотичні депресанти ЦНС.

Одночасне застосування із пластиром трансдермальним Дюрогезік® інших лікарських засобів, що пригнічують дію ЦНС (включаючи бензодіазепіни та інші седативні засоби/ снодійні, опіоїди, засоби для загальної анестезії, фенотіазини, транквілізатори, седативні антигістамінні препарати, алкоголь та наркотичні лікарські засоби, що пригнічують ЦНС), а також застосування міорелаксантів і габапентиноїдів (габапентин та прегабалін) може спричинити пригнічення дихання, зниження артеріального тиску, надмірну седацію, кому, у т. ч. з летальним наслідком. Одночасне призначення лікарських засобів, що пригнічують дію ЦНС, і лікарського засобу Дюрогезік® слід обмежити випадками, коли альтернативне лікування неможливе. Прийом будь-якого з вказаних лікарських засобів одночасно із застосуванням пластиру Дюрогезік® вимагає особливого догляду та спостереження за пацієнтами. Дозу та тривалість лікування при одночасному застосуванні слід обмежувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори моноаміноксидази (ІМАО).

Дюрогезік® не рекомендується застосовувати пацієнтам, яким потрібна супутня терапія ІМАО. Повідомлялося про тяжкі та непередбачувані взаємодії з ІМАО, що включали посилення дії опіоїдів або серотонінергічного впливу. Дюрогезік® не рекомендується застосовувати протягом

14 днів після припинення лікування ІМАО.

Серотонінергічні лікарські засоби.

Одночасне застосування фентанілу із серотонінергічними лікарськими засобами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗС/Н), або з інгібіторами моноамінооксидази (ІМАО) може збільшувати ризик розвитку серотонінового синдрому, що є загрозливим для життя. Застосовувати одночасно з обережністю. Уважно спостерігати за станом пацієнтів, особливо на початку лікування та при корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування із змішаними агоністами/антагоністами опіоїдів.

Одночасне застосування бупренорфіну, налбуфіну або пентазоцину не рекомендується. Ці засоби мають високу спорідненість з опіоїдними рецепторами з відносно низькою внутрішньою активністю, тому частково протидіють знеболювальній дії фентанілу і можуть викликати симптоми відміни у пацієнтів, залежних від опіоїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні взаємодії.

Інгібітори ферментів цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4).

Фентаніл – це лікарський засіб з високою швидкістю вивільнення, який швидко та інтенсивно метаболізується, головним чином ферментами CYP3A4.

Одночасне застосування лікарського засобу Дюрогезік® з інгібіторами цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4) може призвести до підвищення концентрації фентанілу в плазмі, що може посилити або подовжити як терапевтичну дію, так і побічні реакції, а також спричинити тяжке пригнічення дихання. Очікується, що взаємодія із сильними інгібіторами CYP3A4 буде більшою, ніж зі слабкими або помірними інгібіторами CYP3A4. Повідомлялося про випадки тяжкого пригнічення дихання після одночасного застосування інгібіторів CYP3A4 з трансдермальним фентанілом, включаючи летальний випадок після одночасного застосування з помірним інгібітором CYP3A4. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 та лікарського засобу Дюрогезік® не рекомендується, за винятком тих випадків, коли пацієнт знаходиться під ретельним наглядом (див. розділ «Особливості застосування»). Такі діючі речовини, як аміодарон, циметидин, кларитроміцин, дилтіазем, еритроміцин, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, ритонавір, верапаміл та вориконазол (цей перелік не є вичерпним), можуть підвищувати концентрації фентанілу. Після одночасного застосування слабких, помірних або сильних інгібіторів CYP3A4 з короткостроковим внутрішньовенним введенням фентанілу зниження кліренсу останнього зазвичай становило ≤ 25 %, однак при одночасному застосуванні з ритонавіром (сильним інгібітором CYP3A4) кліренс фентанілу зменшувався у середньому на 67 %. Ступінь взаємодії інгібіторів CYP3A4 з довготривалим трансдермальним застосуванням фентанілу невідомий, проте він може бути більшим, ніж при короткостроковому внутрішньовенному застосуванні.

Індуктори ферментів цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4).

Одночасне застосування трансдермального фентанілу з індукторами CYP3A4 може призвести до зниження концентрації фентанілу в плазмі та зменшення терапевтичного ефекту. Слід проявляти обережність при одночасному застосуванні індукторів CYP3A4 та пластиру Дюрогезік®. Може бути потрібне підвищення дози препарату Дюрогезік® або перехід на інший

знеболювальний лікарський засіб. Перед припиненням одночасного застосування індуктору CYP3A4 слід забезпечити зменшення дози фентанілу та ретельний моніторинг. Після припинення лікування індукторами CYP3A4 їх ефекти поступово знижуються, що може призвести до збільшення концентрації фентанілу в плазмі. Наслідком цього є посилення або подовження як терапевтичної дії, так і можливих побічних реакцій, включаючи тяжке пригнічення дихання. У таких випадках за пацієнтом потрібний особливий нагляд до досягнення стабільних ефектів від лікарського засобу. Такі діючі речовини, як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн та рифампіцин (цей перелік є не вичерпним), можуть призвести до зменшення концентрації фентанілу в плазмі крові.

Діти.

Дослідження взаємодії проводились тільки за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Пацієнти, у яких спостерігалися тяжкі побічні реакції, мають перебувати під пильним наглядом протягом щонайменше 24 годин після видалення Дюрогезік® або довше у залежності від клінічних симптомів, оскільки концентрація фентанілу в сироватці крові знижується поступово та досягає 50 % через 20–27 годин.

Пацієнтів та осіб, які доглядають за пацієнтами, слід повідомити, що Дюрогезік® містить діючу речовину в кількості, що може бути смертельною, особливо для дітей. Тому пластирі слід зберігати у непомітному та недоступному для дітей місці як до, так і після застосування.

Через ризики, включаючи можливі летальні випадки, пов’язані з випадковим проковтуванням, неправильним використанням та зловживанням, пацієнтам та особам, які доглядають за пацієнтами, слід рекомендувати зберігати лікарський засіб Дюрогезік® у безпечному місці, недоступному для інших людей.

Пацієнти, яким раніше не застосовували терапію опіоїдами та які не переносять опіоїди.

Застосування лікарського засобу Дюрогезік® пацієнтам, яким раніше не застосовували терапію опіоїдами, дуже рідко було пов’язане зі значним пригніченням дихання та/або летальним наслідком при застосуванні як початкової опіоїдної терапії, особливо у пацієнтів, у яких біль не був спричинений онкологічними захворюваннями. Можливість тяжкої або загрозливої для життя гіповентиляції існує навіть тоді, коли застосовують найменшу дозу лікарського засобу Дюрогезік® як початкову терапію, у пацієнтів, які раніше не проходили лікування опіоїдами, особливо у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з порушеннями функцій печінки або нирок. Тенденція розвитку толерантності є різною для різних пацієнтів. Дюрогезік® рекомендується застосовувати пацієнтам, в яких спостерігається толерантність до опіоїдів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пригнічення дихання.

У деяких пацієнтів може спостерігатися значне пригнічення дихання при застосуванні пластиру Дюрогезік®. Пацієнтів слід обстежувати для виявлення подібних ефектів. Пригнічення дихання може продовжуватися і після видалення пластиру Дюрогезік®. Частота випадків пригнічення дихання підвищується зі збільшенням дози лікарського засобу Дюрогезік® (див. розділ «Передозування»).

Опіоїди можуть спричинити порушення дихання уві сні, включаючи центральне апное сну (ЦАС), та нічну гіпоксію. Застосування опіоїдів збільшує ризик розвитку ЦАС пропорційно до дози. Слід розглянути необхідність зменшення загальної дози опіоїдів пацієнтам із ЦАС.

Ризики при одночасному застосуванні з депресантами центральної нервової системи (ЦНС), включаючи седативні лікарські засоби, такі як бензодіазепіни або подібні *лікарські засоби, алкоголь та наркотичні засоби, що пригнічують ЦНС.*

Одночасне застосування лікарського засобу Дюрогезік® та седативних препаратів, таких як бензодіазепіни або подібні лікарські засоби, алкоголь або наркотичні засоби, що пригнічують ЦНС, може призвести до седативного ефекту, пригнічення дихання, коми та летального наслідку. Через ці ризики одночасне застосування седативних лікарських засобів повинно бути обмежене випадками, коли альтернативне лікування неможливе. Якщо прийнято рішення про призначення лікарського засобу Дюрогезік® одночасно із седативними лікарськими засобами, слід використовувати найнижчу ефективну дозу, а тривалість лікування повинна бути якомога коротшою.

За станом пацієнтів слід уважно спостерігати щодо ознак та симптомів пригнічення дихання та седації. У зв'язку з цим наполегливо рекомендується інформувати пацієнтів та осіб, які за ними доглядають, про можливість виникнення таких симптомів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хронічні захворювання легенів.

Дюрогезік® може спричинити низку тяжких побічних реакцій у пацієнтів з хронічними обструктивними та іншими захворюваннями легенів. У таких пацієнтів опіоїди можуть знижувати збудження дихального центру та посилювати резистентність вентиляції.

Розлад, пов'язаний із застосуванням опіоїдів (залежність та зловживання)

Повторне застосування лікарського засобу Дюрогезік® може призвести до розладу, пов'язаного із застосуванням опіоїдів (РПЗО). Більш висока доза та довша тривалість застосування опіоїдів можуть збільшити ризик розвитку РПЗО. Зловживання лікарським засобом Дюрогезік® або навмисне неправильне його застосування може призвести до передозування та/або летального наслідку. Ризик розвитку РПЗО підвищується у пацієнтів з особистим або сімейним (батьки, брати і сестри) анамнезом розладів, пов'язаних зі зловживанням психоактивними речовинами (включаючи розлади, пов'язані зі зловживанням алкоголем), у курців або пацієнтів з іншими психічними розладами в особистому анамнезі (такими як великий депресивний розлад, тривожність або розлади особистості).

Перед початком застосування лікарського засобу Дюрогезік® і під час терапії цілі та план припинення лікування повинні узгоджуватися з пацієнтом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Перед початком та під час лікування пацієнт також повинен бути поінформований про ризик розвитку та ознаки РПЗО. Пацієнтам слід порадити звернутися до лікаря при появі цих ознак.

За станом пацієнтів, які отримують опіоїдні лікарські засоби, потрібно спостерігати щодо наявності ознак РПЗО, таких як поведінка, пов'язана з пошуком наркотичного засобу (наприклад, занадто ранні запити на отримання наступних доз), особливо пацієнтів з підвищеним ризиком таких розладів. Спостереження включає оцінювання одночасного застосування інших опіоїдів та психоактивних лікарських засобів (таких як бензодіазепіни). Слід розглянути необхідність направлення пацієнта з ознаками і симптомами РПЗО на

консультацію до нарколога. Інформацію щодо припинення застосування опіоїдів див. у розділі «Довгострокові ефекти лікування та толерантність» нижче.

Довгострокові ефекти лікування та толерантність.

У всіх пацієнтів при повторному застосуванні опіоїдів може розвинутися толерантність до знеболювальних ефектів, гіпералгезія, фізична і психологічна залежність, тоді як щодо деяких побічних реакцій, таких як спричинений опіоїдами запор, розвивається неповна толерантність. Повідомлялося, що пацієнти можуть не відчувати істотного зменшення інтенсивності болю при постійному довгостроковому лікуванні опіоїдами, особливо пацієнти з хронічним болем, не пов'язаним з раком. Під час лікування має бути частий контакт між лікарем і пацієнтом для оцінки необхідності продовження лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Коли буде прийнято рішення про відсутність користі від продовження лікування, слід поступово знижувати дозу для усунення симптомів відміни.

Не можна різко припиняти застосування лікарського засобу Дюрогезік® пацієнту, фізично залежному від опіоїдів. Синдром відміни лікарського засобу може виникнути при різкому припиненні терапії або зниженні дози. Повідомлялося, що швидке зниження дози лікарського засобу Дюрогезік® у пацієнта, фізично залежного від опіоїдів, може призвести до серйозних симптомів відміни та неконтрольованого болю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»). Якщо пацієнт більше не потребує терапії, рекомендується поступово зменшувати дозу, щоб мінімізувати симптоми відміни. Поступове скорочення застосування високої дози може тривати тижні або навіть місяці. Синдром відміни опіоїдних лікарських засобів характеризується такими симптомами (всіма або деякими з них): неспокій, сльозотеча, ринорея, позіхання, пітливість, озноб, міалгія, мідріаз і пальпітація. Також можуть розвинутися інші симптоми, включаючи дратівливість, збудження, тривогу, гіперкінезію, тремор, слабкість, безсоння, анорексію, спазми в животі, нудоту, блювання, діарею, підвищення артеріального тиску, збільшення частоти дихання або серцебиття.

Порушення з боку центральної нервової системи, включаючи підвищення внутрішньочерепного тиску.

Дюрогезік® слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які можуть бути особливо чутливими до підвищення вмісту CO_2, тобто таким пацієнтам, у яких спостерігалося підвищення внутрішньочерепного тиску, порушення свідомості або кома. Дюрогезік® потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам з пухлиною мозку.

Порушення з боку серця.

Фентаніл може спричинити брадикардію і, таким чином, його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з брадіаритміями.

Артеріальна гіпотензія.

Опіоїди можуть спричинити артеріальну гіпотензію, особливо у хворих з гострою гіповолемією. Існуючу симптоматичну гіпотензію та/або гіповолемію потрібно пролікувати до початку застосування трансдермального пластиру з фентанілом.

Порушення функції печінки.

Оскільки фентаніл метаболізується до неактивних метаболітів у печінці, порушення функції печінки може призвести до затримки виведення препарату. Якщо пацієнти з порушенням функції печінки отримують лікування засобом Дюрогезік®, за їх станом слід пильно спостерігати для виявлення ознак токсичності фентанілу та знизити дозу лікарського засобу Дюрогезік® у разі необхідності (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції нирок.

Хоча не очікується, що порушення функції нирок може мати клінічно значущий вплив на виведення фентанілу, слід бути обережними, оскільки фармакокінетику фентанілу не оцінювали у даної категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лікування слід проводити лише тоді, коли користь перевищує ризики. Якщо пацієнти з порушенням функції нирок приймають Дюрогезік®, за ними слід ретельно наглядати щодо появи ознак токсичної дії фентанілу та у разі необхідності зменшити дозу препарату. Додаткові обмеження стосуються пацієнтів з порушенням функції нирок, які раніше не проходили лікування опіоїдами (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пропасниця/зовнішні джерела тепла.

Концентрація фентанілу може збільшитися при підвищенні температури шкіри (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Таким чином, за пацієнтами з гарячкою потрібно ретельно наглядати для виявлення опіоїдних побічних реакцій, а дозу Дюрогезік® слід скоригувати в разі потреби. Існує можливість залежного від температури підвищення рівня фентанілу, який вивільняється з пластиру, що може призвести до передозування і смерті.

Усім пацієнтам необхідно уникати прямого впливу зовнішніх джерел тепла, таких як грілки, електроковдри, гарячі водяні ліжка, нагрівальні лампи, солярії, засмагання, пляшки з гарячою водою, ванни з гарячою водою, сауни, джакузі, на місця аплікації пластиру Дюрогезік®.

Серотоніновий синдром.

Слід з обережністю призначати Дюрогезік® одночасно з препаратами, які впливають на серотонінергічні нейромедіаторні системи.

Можливий розвиток потенційно небезпечного для життя серотонінового синдрому на тлі одночасного застосування із серотонінергічними лікарськими засобами, такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗС/Н), а також з препаратами, які знижують метаболізм серотоніну (у тому числі інгібіторами моноамінооксидази (ІМАО), навіть за умови застосування рекомендованих доз (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серотоніновий синдром може включати зміни психічного стану (наприклад ажитацію, галюцинації, кому), розлади вегетативної нервової системи (наприклад тахікардію, коливання рівня артеріального тиску, гіпертермію), нейром'язові порушення (наприклад гіперрефлексію, порушення координації, ригідність) та/або шлунково-кишкові симптоми (наприклад нудоту, блювання, діарею).

Слід припинити застосування пластиру Дюрогезік® при підозрі на серотоніновий синдром.

Взаємодії з іншими лікарськими засобами

Інгібітори CYP3A4.

Одночасне застосування пластиру Дюрогезік® з інгібіторами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) може спричинити підвищення концентрації фентанілу в плазмі крові, що може посилити або подовжити як терапевтичну дію, так і побічні реакції та спричинити серйозне пригнічення дихання. Тому одночасне застосування лікарського засобу Дюрогезік® та інгібіторів CYP3A4 не рекомендується, за винятком тих випадків, коли очікувана користь переважає підвищений ризик виникнення побічних реакцій.

Не рекомендовано наклеювати перший пластир Дюрогезік® протягом 2 днів після припинення лікування інгібітором CYP3A4. Однак тривалість пригнічення дихання може бути різною, і для деяких інгібіторів CYP3A4 з тривалим періодом напіввиведення, наприклад для аміодарону, або для таких часозалежних інгібіторів, як еритроміцин, іделалісиб, нікардипін та ритонавір, може бути потрібний довший період часу. Тому перед наклеюванням першого пластиру Дюрогезік слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу – інгібітора CYP3A4 – щодо його періоду напіввиведення та тривалості пригнічувального ефекту. Пацієнту, який отримує лікування засобом Дюрогезік®, слід зачекати принаймні 1 тиждень після зняття останнього пластиру перед початком терапії інгібітором CYP3A4. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування пластиру Дюрогезік® та CYP3A4, слід забезпечити ретельний моніторинг щодо виникнення симптомів підвищених або подовжених терапевтичних ефектів і побічних реакцій фентанілу (зокрема пригнічення дихання). Крім того, у разі необхідності слід зменшити дозу або припинити застосування пластиру Дюрогезік® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».)

Випадкове застосування пластиру Дюрогезік®.

Випадкове наклеювання фентанілового пластиру на шкіру людини, якій він не призначений (особливо дитини), під час сну або тісного фізичного контакту з пацієнтом може призвести до передозування опіоїдами. Слід негайно зняти пластир при його випадковому наклеюванні на шкіру (див. розділ «Передозування»).

Пацієнти літнього віку.

Дані досліджень внутрішньовенного застосування фентанілу свідчать про те, що пацієнти літнього віку можуть мати знижений кліренс, подовжений період напіввиведення і бути більш чутливими до лікарських засобів, ніж пацієнти молодшого віку. Якщо пацієнти літнього віку отримують лікарський засіб Дюрогезік®, за їх станом слід ретельно наглядати для виявлення ознак токсичності фентанілу та знизити дозу лікарського засобу Дюрогезік® у разі необхідності (див. розділ «Фармакокінетика»).

Вплив на шлунково-кишкову систему.

Опіоїди підвищують тонус і зменшують пропульсивні скорочення гладких м’язів шлунково-кишкового тракту. В результаті цього час шлунково-кишкового переходу подовжується, що може бути причиною запору. Пацієнтам слід рекомендувати засоби профілактики запору, а також потрібно розглянути необхідність призначення проносних засобів з профілактичною метою. Дуже обережно слід призначати Дюрогезік® пацієнтам з хронічним запором. Застосування пластиру Дюрогезік® слід припинити при наявності або підозрі розвитку паралітичної кишкової непрохідності.

Пацієнти з міастенією гравіс.

Можуть спостерігатися неепілептичні (міо)клонічні реакції. Слід проявляти обережність при лікуванні хворих з міастенією.

Одночасне застосування зі змішаними агоністами/антагоністами опіоїдів.

Одночасне застосування бупренорфіну, налбуфіну або пентазоцину не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Дюрогезік® не застосовують дітям, які раніше не отримували лікування опіоїдами (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Ризик розвитку тяжкої або загрозливої для життя гіповентиляції існує незалежно від дози трансдермального пластиру Дюрогезік®. Не вивчалося застосування пластиру Дюрогезік® дітям віком до 2 років. Пластир Дюрогезік® пацієнтам віком від 2 років застосовують тільки при наявності толерантності до опіоїдних анальгетиків (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Для попередження випадкового проковтування пластиру дітьми, слід зважено обирати місце наклеювання пластиру Дюрогезік® та контролювати адгезію пластиру (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Індукована опіоїдами гіпералгезія.

Індукована опіоїдами гіпералгезія (ІОГ) – це парадоксальна реакція на опіоїди, при якій спостерігається посилення сприйняття болю, незважаючи на стабільну або підвищену експозицію опіоїдів. Це відрізняється від толерантності, при якій потрібні більш високі дози опіоїдів для досягнення того ж знеболювального ефекту або лікування рецидивів болю. ІОГ може проявлятися у вигляді підвищеного рівня болю, більш генералізованого болю (тобто менш фокального) або болю від звичайних (тобто небольових) подразників (алодинія) без ознак прогресування захворювання. При підозрі на ІОГ дозу опіоїдів слід по можливості зменшити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає достатніх даних щодо застосування лікарського засобу Дюрогезік® вагітним. Дослідження на тваринах показали деяку репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людей невідомий, однак в інших лікарських формах фентаніл, зокрема для внутрішньовенного введення, проникав через плаценту. Були повідомлення про новонароджених із неонатальним синдромом відміни, матері яких постійно застосовували препарат Дюрогезік® у період вагітності. Дюрогезік® не слід застосовувати під час вагітності, за винятком явної необхідності.

Застосування пластиру Дюрогезік® під час пологів не рекомендується, оскільки лікарський засіб не призначений для лікування гострого або післяопераційного болю (див. розділ «Протипоказання»), крім того фентаніл проникає через плаценту і може спричинити пригнічення дихання у новонародженого.

Годування груддю.

Фентаніл виділяється в грудне молоко і може спричинити седацію/пригнічення дихання у новонародженого. Годування груддю слід припинити під час застосування пластиру Дюрогезік® та протягом щонайменше 72 годин після видалення пластиру.

Фертильність.

Клінічних даних щодо впливу фентанілу на фертильність немає. Деякі дослідження на щурах виявили знижену фертильність та підвищену смертність ембріонів при застосуванні лікарського засобу у токсичних для самок дозах.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дюрогезік® може впливати на розумові та/або фізичні функції, необхідні для виконання потенційно небезпечної роботи, такої як керування автомобілем або робота з іншою технікою.

Спосіб застосування та дози.

Підбір дози.

Дозу лікарського засобу Дюрогезік® підбирають індивідуально, залежно від стану пацієнта; її потрібно регулярно оцінювати після наклеювання пластиру. Потрібно використовувати найнижчу ефективну дозу. Пластирі розроблені таким чином, щоб в системний кровообіг вивільнялося 25, 50, 75 і 100 мкг фентанілу за годину, що становить приблизно 0,6, 1,2, 1,8 і 2,4 мг на добу.

Вибір початкової дози.

При першому застосуванні дозу лікарського засобу Дюрогезік® підбирають залежно від режиму застосування опіоїдних анальгетиків. Рекомендується застосовувати Дюрогезік® пацієнтам з переносимістю опіоїдів. Також слід брати до уваги стан пацієнта, масу тіла, вік, ступінь виснаження та рівень переносимості опіоїдів.

Дорослі.

Пацієнти з толерантністю до опіоїдних анальгетиків.

Для визначення дозування лікарського засобу Дюрогезік® при переведенні пацієнта з пероральних або внутрішньовенних опіоїдів слід керуватися таблицею «Еквіанальгетичної конверсії дозування», яка наведена нижче. У подальшому дозу можна титрувати, збільшуючи або зменшуючи на 25 мкг/год, для досягнення найнижчої ефективної дози залежно від відповіді на лікування та додаткових вимог до знеболення.

Пацієнти, які раніше не приймали опіоїди.

Як правило, використання трансдермального фентанілу пацієнтам, які раніше не приймали опіоїди, не рекомендується. У таких випадках, слід розглянути альтернативні шляхи введення (пероральний, парентеральний). Для запобігання передозування пацієнтам, які раніше не приймали опіоїди, рекомендується підбирати найнижчу початкову дозу опіоїдів негайного вивільнення (морфін, гідроморфон, оксикодон, трамадол та кодеїн) та титрувати її, поки не буде

досягнута доза, еквівалентна 25 мкг/год лікарського засобу Дюрогезік®. Згодом пацієнта можна перевести на застосування пластиру Дюрогезік® у дозуванні 25 мкг/год.

У разі коли на початку лікування немає можливості застосовувати пероральні опіоїдні лікарські засоби та використання пластиру Дюрогезік® є єдиним варіантом для лікування пацієнтів, які раніше не приймали опіоїди, застосовують найменшу дозу лікарського засобу Дюрогезік® – 25 мкг/год. У таких випадках пацієнт повинен знаходитися під ретельним наглядом. Існує ризик розвитку тяжкої або загрозливої для життя гіповентиляції, навіть при застосуванні найнижчої дози препарату при ініціальній терапії (див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»).

Еквіанальгетична конверсія дозування

Для пацієнтів, які в даний час приймають опіоїдні анальгетики, початкову дозу лікарського засобу Дюрогезік® потрібно визначати з огляду на добову дозу попередніх анальгетиків. Для розрахунку відповідної початкової дози лікарського засобу Дюрогезік®, потрібно дотримуватися інструкцій, наведених нижче.

1. Підрахуйте попередню добову дозу анальгетику (мг/день).

2. Перерахуйте це значення в еквіанальгетичну 24-годинну дозу перорального морфіну, використовуючи коефіцієнт множення із таблиці 1 для відповідного способу введення.

3. Для визначення дозування препарату Дюрогезік®, що відповідає підрахованій еквіанальгетичній добовій 24-годинній дозі морфіну, використовують таблиці 2 або 3 таким чином:

a) таблиця 2 – для визначення дози дорослим пацієнтам, які потребують зміни опіоїдного анальгетику та які мають менш стабільний клінічний стан (коефіцієнт перерахунку перорального морфіну у трансдермальний фентаніл приблизно дорівнює 150:1);

b) таблиця 3 – для визначення дози дорослим пацієнтам, які знаходяться на стабільному режимі лікування, що добре переноситься (коефіцієнт перерахунку перорального морфіну у трансдермальний фентаніл приблизно дорівнює 100:1).

Таблиця 1

Таблиця конверсії дозування: коефіцієнти множення для перерахунку добової дози попередніх опіоїдних анальгетиків на еквіанальгетичну 24-годинну дозу перорального морфіну (доза у мг/добу попереднього анальгетику × коефіцієнт еквіанальгетична 24-годинна доза перорального морфіну)

Попередній опіоїдний анальгетик	Спосіб введення	Коефіцієнт множення
морфін	пероральний	1[a]
	парентеральний	3
бупренорфін	сублінгвальний	75
	парентеральний	100

кодеїн	пероральний	0,15
	парентеральний	0,23[b]
діаморфін	пероральний	0,5
	парентеральний	6[b]
фентаніл	пероральний	–
	парентеральний	300
гідроморфон	пероральний	4
	парентеральний	20[b]
кетобемідон	пероральний	1
	парентеральний	3
леворфанол	пероральний	7,5
	парентеральний	15[b]
метадон	пероральний	1,5
	парентеральний	3[b]
оксикодон	пероральний	1,5
	парентеральний	3
оксиморфон	ректальний	3
	парентеральний	30[b]
петидин	пероральний	–
	парентеральний	0,4[b]
тапентадол	пероральний	0,4
	парентеральний	–
трамадол	пероральний	0,25
	парентеральний	0,3

[a] Співвідношення перорального та внутрішньом’язового дозувань морфіну спирається на клінічний досвід застосування пацієнтам з хронічним болем.

[b] Базуючись на даних досліджень одноразового застосування внутрішньом’язової дози кожної речовини порівняно з морфіном для визначення відносної сили дії. Пероральні дозування відповідають рекомендаціям при переході з парентерального до перорального застосування.

Таблиця 2

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Дюрогезік® на основі добової пероральної дози морфіну (для пацієнтів, які потребують зміни опіоїдного анальгетику або які менш клінічно стабільні: коефіцієнт перерахунку перорального морфіну у трансдермальний фентаніл приблизно дорівнює 150 : 1)[1].

Пероральна добова доза морфіну (мг/добу)	Доза лікарського засобу Дюрогезік® (мкг/год)
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

[1] Наведені добові дози перорального морфіну застосовувалися у ході клінічних досліджень для переведення на пластир Дюрогезік®.

Таблиця 3

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Дюрогезік® на основі добової пероральної дози морфіну (для пацієнтів, які знаходяться на стабільній опіоїдній терапії, що добре переноситься: коефіцієнт перерахунку перорального морфіну у трансдермальний фентаніл приблизно дорівнює 100 : 1).

Пероральна добова доза морфіну (мг/добу)	Доза лікарського засобу Дюрогезік® (мкг/год)
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

Початкову оцінку максимального знеболювального ефекту пластиру Дюрогезік® не можна зробити менш ніж через 24 години після аплікації пластиру. Цей проміжок часу зумовлений поступовим підвищенням концентрації фентанілу в сироватці крові після аплікації.

Для успішного переходу з одного препарату на інший попередню знеболювальну терапію відміняють поступово після аплікації початкової дози пластиру Дюрогезік®.

Підбір дози і підтримувальна терапія.

Пластир слід замінювати кожні 72 години.

Дозу підбирають індивідуально на основі щоденного використання додаткових анальгетиків,

поки не буде встановлений баланс між досягненням необхідного знеболювання та переносимістю лікування. Зазвичай за один раз дозу збільшують на 25 мкг/год, однак необхідно враховувати стан пацієнта і потребу в додатковому знеболюванні (пероральна доза морфіну 90 мг/добу приблизно відповідає дозі лікарського засобу Дюрогезік® 25 мкг/год). Після збільшення дози може бути потрібно до 6 днів для досягнення рівноваги при новому дозуванні. Тому після збільшення дози пацієнти повинні застосовувати пластир зі збільшеною дозою протягом двох 72-годинних проміжків часу перед подальшим збільшенням дози.

Для досягнення дози понад 100 мкг/год можна одночасно застосовувати кілька пластирів. Пацієнтам періодично можуть бути необхідні додаткові дози анальгетиків короткочасної дії при виникненні раптового болю. У деяких пацієнтів може виникнути необхідність у додаткових або альтернативних знеболювальних засобах при застосуванні дози лікарського засобу Дюрогезік®, що перевищує 300 мкг/год.

За відсутності адекватного знеболення слід враховувати можливість гіпералгезії, толерантності та прогресування основного захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо після аплікації початкової дози адекватного знеболювання не досягнуто, пластир можна замінити через 48 годин на пластир з таким самим дозуванням або збільшити дозу через 72 години.

Якщо існує необхідність заміни пластиру (наприклад, пластир не тримається) до 72 години, пластир з такою само силою дії потрібно розмістити на іншій ділянці тіла. Це в свою чергу може призвести до збільшення концентрації фентанілу в крові (див. розділ «Фармакологічні властивості»), у таких випадках слід ретельно контролювати стан пацієнта.

Тривалість та цілі лікування.

Перед початком застосування лікарського засобу Дюрогезік® слід узгодити з пацієнтом стратегію лікування, що включає тривалість та цілі лікування, а також план припинення лікування відповідно до керівних принципів щодо знеболення. Під час лікування має бути частий контакт між лікарем і пацієнтом для оцінки необхідності продовження лікування, доцільності припинення лікування та, якщо необхідно, коригування дози. За відсутності адекватного знеболення слід враховувати можливість гіпералгезії, толерантності та прогресування основного захворювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Припинення застосування препарату Дюрогезік®.

При необхідності припинення застосування препарату Дюрогезік® заміна даного препарату іншими опіоїдами повинна відбуватися поступово, починаючи з низької дози з повільним підвищенням. Такий режим заміни препаратів необхідний через поступове зниження концентрації фентанілу після видалення пластиру Дюрогезік®, зниження концентрації фентанілу в сироватці крові на 50 % триває 20 годин або більше. Відміна опіоїдної анальгезії завжди має бути поступовою для попередження розвитку синдрому відміни (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Повідомлялося, що швидке припинення застосування опіоїдних анальгетиків у пацієнтів, які фізично залежні від опіоїдів, призводило до серйозних симптомів відміни та неконтрольованого болю. Зменшення дози повинно базуватися на індивідуальній дозі, тривалості лікування та реакції пацієнта на біль, а також на

наявності симптомів відміни. Пацієнтам, які отримують лікування протягом тривалого часу, може бути потрібне більш поступове зниження дози. Для пацієнтів, які отримували лікування протягом короткого періоду, може бути розглянутий швидший графік зниження дози.

Симптоми відміни опіоїдів можуть з’являтися у деяких пацієнтів після заміни препарату або зменшення дози.

Таблиці 1, 2 та 3 використовують лише для перерахунку дозування при переході з інших опіоїдних анальгетиків на Дюрогезік®, а не при переході з лікування пластирем Дюрогезік® на інші опіоїдні анальгетики з метою уникнення неправильного розрахунку дозування та можливого передозування.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

За пацієнтами літнього віку, які отримують Дюрогезік®, слід вести ретельний нагляд, дозу слід підбирати індивідуально, залежно від стану пацієнта (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»). Пацієнти літнього віку, які раніше не приймали опіоїди, не повинні приймати Дюрогезік®, за винятком випадків, коли очікувана користь перевищує потенційні ризики. У таких випадках слід розглянути для початкового лікування тільки дозування 12 мкг/год* див. інф. нижче.

Пацієнти з порушенням функцій нирок та печінки.

За пацієнтами з порушеннями функцій нирок та печінки слід вести ретельний нагляд, а дозу слід підбирати індивідуально, залежно від стану пацієнта (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з порушеннями функцій нирок та печінки, які раніше не приймали опіоїди, не повинні приймати Дюрогезік®, за винятком випадків, коли очікувана користь перевищує потенційні ризики. У таких випадках слід розглянути для початкового лікування тільки дозування 12 мкг/год* див. інф. нижче.

Діти.

Пацієнти віком від 16 років.

Слід керуватися рекомендаціями щодо дозування для дорослих пацієнтів.

Пацієнти віком від 2 до 16 років.

Пластир Дюрогезік® застосовують пацієнтам віком від 2 до 16 років тільки при наявності у них толерантності до опіоїдних анальгетиків та при попередньому застосуванні анальгетиків у дозі, еквівалентній щонайменше 30 мг перорального морфіну на добу. У разі переведення пацієнтів дитячого віку з пероральних або парентеральних опіоїдів на Дюрогезік® для визначення дозування слід керуватися таблицею 1, а рекомендації для визначення дозування Дюрогезік® на основі добової пероральної дози морфіну викладено у таблиці 4.

Таблиця 4

Рекомендована доза лікарського засобу Дюрогезік® для дітей[1] залежно від добової пероральної дози морфіну[2].

Пероральна добова доза морфіну (мг/добу)	Доза лікарського засобу Дюрогезік® (мкг/год)
30–44	12* див. інф. нижче
45–134	25

[1] Перерахунок для доз, що перевищують 25 мкг/год лікарського засобу Дюрогезік®, для дітей відповідає перерахунку для дорослих пацієнтів (див. табл. 2).

[2] Наведені добові дози перорального морфіну застосовувалися у ході клінічних досліджень для переведення на пластир Дюрогезік®.

Під час двох педіатричних досліджень необхідну дозу трансдермального пластиру фентанілу розраховували консервативно: від 30 до 44 мг перорального морфіну на день або еквівалентну дозу опіоїдів замінювали одним пластирем Дюрогезік® у дозуванні 12 мкг/год* див. інф. нижче. Слід зазначити, що такий перерахунок можна використовувати лише при переведенні пацієнтів з перорального морфіну (або еквівалентного засобу) на пластир Дюрогезік®. Не можна використовувати даний спосіб для перерахунку дозування при переході з трансдермального фентанілу на інші опіоїдні анальгетики через можливість передозування.

Анальгетичний ефект першої дози пластиру Дюрогезік® може не бути оптимальним протягом перших 24 годин. Тому протягом перших 12 годин після переходу на застосування пластиру Дюрогезік® пацієнт має отримувати попередню звичайну дозу знеболювального. У наступні 12 годин ці знеболювальні засоби можна застосовувати за клінічною потребою.

Рекомендується спостерігати за пацієнтом протягом щонайменше 48 годин після початку терапії пластирем Дюрогезік® або до підбору дози щодо розвитку небажаних реакцій, які можуть включати гіповентиляцію (див. розділ «Особливості застосування»).

Дюрогезік® не слід застосовувати дітям віком до 2 років, оскільки безпека та ефективність застосування для такої категорії пацієнтів не встановлені.

Підбір дози і підтримувальна терапія *для дітей.*

Пластир слід замінювати кожні 72 години.

Дозу підбирають індивідуально, дотримуючись балансу між досягненням необхідного знеболювання та переносимістю лікування.

Дозування не можна змінювати у проміжки часу, менші за 72 години. Якщо знеболювального ефекту не досягнуто, слід вводити додаткові знеболювальні засоби, такі як морфін або опіоїди короткострокової дії. Залежно від додаткових потреб у знеболюванні і больового стану дитини, можна прийняти рішення про збільшення дози. Дозу потрібно збільшувати на 12 мкг/год* див. інф. нижче.

* Для досягнення необхідного дозування слід застосовувати відповідну лікарську форму з відповідним вмістом діючої речовини.

Спосіб застосування.

Дюрогезік® призначений для трансдермального застосування.

Дюрогезік® слід наносити на неподразнену та неопромінену плоску ділянку шкіри тулуба або верхніх частин рук.

Маленьким дітям для наклеювання пластиру слід обирати ділянки верхньої частини спини для мінімізації ризику зняття пластиру дитиною.

Для аплікації рекомендується вибирати місце з мінімальним волосяним покривом. Перед аплікацією волосся на місці аплікації слід зістригти (не збривати). Якщо перед наклеюванням пластиру місце аплікації необхідно вимити, то це слід зробити за допомогою чистої води. Не слід використовувати мило, лосьйони, масла або інші засоби, оскільки вони можуть подразнювати шкіру або змінювати її властивості. Перед аплікацією шкіра повинна бути абсолютно сухою. Пластир слід оглянути перед застосуванням. Розрізані, розірвані або пошкоджені будь-яким чином пластирі не застосовуються.

Дюрогезік® слід наклеювати одразу після відкриття запаяного пакета. Щоб дістати пластир Дюрогезік® із захисного пакета, слід зігнути його по мітці упродовж надрізу (розміщена поблизу кінчика стрілки на ярлику пакета) і потім обережно розірвати матеріал пакета. Розірваний пакет потрібно відкрити так, як відкривається книга. Захисна плівка має розріз посередині. Пластир слід скласти навпіл посередині та видалити кожну половину захисної плівки, не торкаючись пальцями до липкої сторони пластиру. Після видалення обох частин захисної плівки пластир трансдермальний необхідно щільно притиснути долонею до місця аплікації на 30 секунд. Слід переконатись, що система щільно прилягає до шкіри, особливо по краях. Після проведення процедури вимити руки чистою водою.

Дюрогезік® розрахований на безперервне застосування протягом 72 годин. Новий пластир потрібно наклеювати на іншу ділянку шкіри після зняття використаного пластиру. На одну й ту саму ділянку шкіри пластир можна наклеювати лише з інтервалом у кілька днів.

Діти.

Пластир Дюрогезік® застосовувати для довготривалої терапії тяжкого хронічного болю дітям віком від 2 років, які отримують лікування опіоїдними анальгетиками.

Передозування.

Симптоми. Проявом передозування фентанілом є подовження його фармакологічної дії, найбільш серйозний наслідок – пригнічення дихання. При передозуванні фентанілу також спостерігалася токсична лейкоенцефалопатія.

Лікування. Для лікування пригнічення дихання негайні заходи безпеки включають якнайшвидше видалення пластиру, фізичну та вербальну стимуляцію пацієнта. Дані заходи можна доповнити введенням специфічного антагоніста опіоїдів – налоксону. Пригнічення дихання після передозування може бути довшим, ніж тривалість дії опіоїдного антагоніста. Слід ретельно обирати інтервал між внутрішньовенним введенням дози антагоніста, може виникнути необхідність у повторному введенні або подовженні інфузії налоксону через

продовження абсорбції фентанілу зі шкіри після видалення пластиру. Зникнення анальгетичного ефекту може призвести до розвитку різкого больового нападу і вивільнення катехоламінів.

Якщо цього вимагає клінічна ситуація, слід забезпечити можливість дихання та контролювати його підтримку. Надходження кисню слід здійснювати через ротоглотковий дихальний шлях або за допомогою ендотрахеальної трубки під постійним контролем, а також проводити допоміжну штучну вентиляцію легень у разі необхідності. Необхідно підтримувати адекватну температуру тіла та введення рідини. Якщо розвивається тяжка або стабільна гіпотензія, слід враховувати гіповолемію. Стан слід регулювати парентеральним введенням відповідної рідини.

Побічні реакції.

Безпека лікарського засобу Дюрогезік® оцінювалася у 1565 дорослих та 289 дітей, які брали участь у 11 клінічних випробуваннях застосування засобу для лікування хронічного болю, як пов’язаного, так і не пов’язаного з онкологічними захворюваннями. Кожен суб’єкт дослідження отримав щонайменше одну дозу лікарського засобу та мав відповідні дані з безпеки. За об’єднаними даними з безпеки цих клінічних випробувань, небажаними реакціями, що спостерігалися найчастіше (≥ 10 % випадків) були: нудота (35,7 %), блювання (23,2 %), запор (23,1 %), сонливість (15,0 %), запаморочення (13,1 %), головний біль (11,8 %).

Побічні реакції, про які повідомлялося під час цих клінічних досліджень та протягом постмаркетингового спостереження, наведено у таблиці 5.

Небажані побічні реакції розподілені за системою органів та згруповані за частотою: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (неможливо встановити частоту з наявних даних). Побічні реакції згруповані за системами органів та в порядку зменшення серйозності в межах кожної категорії частоти.

Таблиця 5

Побічні реакції у дорослих та дітей.

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
З боку імунної системи				
	Гіперчутливість			Анафілактичний шок, анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції
Ендокринні розлади				
				Андрогенна недостатність
Метаболізм і порушення травлення				
	Анорексія			

Психічні розлади				
–	Безсоння, депресія, тривога, сплутаність свідомості, галюцинації	Ажитація, дезорієнтація, ейфорія		Делірій, залежність
З боку нервової системи				
Сонливість, запаморочення, головний біль	Тремор, парестезія	Гіпестезія, судоми (включаючи клонічні судоми та великий епілептичний напад), амнезія, пригнічення свідомості, втрата свідомості		
З боку органів зору				
		Розмитість зору	Звуження зіниць	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату				
	Вертиго			
З боку серцевої системи				
	Відчуття серцебиття, тахікардія	Брадикардія, ціаноз		
З боку судинної системи				
	Артеріальна гіпертензія	Артеріальна гіпотензія		
З боку дихальної системи				
	Диспное	Пригнічення дихання, респіраторний дистрес-синдром	Апное, гіповентиляція	Брадипное
З боку травної системи				
Нудота, блювання, запор	Діарея, сухість у роті, біль у животі, біль у верхній частині живота, диспепсія	Кишкова непрохідність, дисфагія	Часткова кишкова непрохідність	
З боку шкіри та підшкірних тканин				
	Гіпергідроз, свербіж, висип, еритема	Екзема, алергічний дерматит, шкірні реакції, дерматит, контактний дерматит		
З боку м’язової та сполучної тканин				
	Спазми м’язів	Посмикування м’язів		
З боку сечовидільної системи				
	Затримка сечі			
З боку репродуктивної системи				

–		Еректильна дисфункція, сексуальна дисфункція		
Загальні розлади та розлади в місці застосування				
	Відчуття втоми, периферичний набряк, астенія, нездужання, відчуття холоду	Реакції в місці застосування, грипоподібний стан, відчуття зміни температури тіла, реакції гіперчутливості у місці введення, синдром відміни, пірексія*	Дерматит у місці застосування, екзема у місці застосування	Толерантність до лікарського засобу

* Частоту (нечасто) визначено на основі аналізу захворюваності у ході клінічних досліджень у дорослих пацієнтів та дітей, у яких біль не був спричинений онкологічними захворюваннями.

Побічні реакції у дітей.

Безпека препарату Дюрогезік® оцінювалася у 289 педіатричних пацієнтів (< 18 років), які брали участь у 3 клінічних випробуваннях для лікування хронічного або безперервного болю злоякісного або доброякісного походження. Ці пацієнти отримали щонайменше одну дозу лікарського засобу Дюрогезік® та мав відповідні дані з безпеки (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Профіль побічних реакцій у дітей, які отримували лікування засобом Дюрогезік®, був подібним до такого у дорослих. При застосуванні за призначенням не було виявлено факторів ризику, специфічних для дітей віком від 2 років, окрім тих, що зазвичай спостерігаються при застосуванні опіоїдів для полегшення болю, пов’язаного з тяжким захворюванням.

За узагальненими даними з безпеки, отриманими у результаті цих 3 клінічних випробувань, у дітей найчастішими побічними реакціями (≥ 10 % випадків) були: блювання (33,9 %), нудота (23,5 %), головний біль (16,3 %), запор (13,5 %), діарея (12,8 %) та свербіж (12,8 %).

Толерантність

При повторному застосуванні може розвинутися толерантність.

Лікарська залежність

Повторне застосування лікарського засобу Дюрогезік® може призвести до лікарської залежності, навіть при застосуванні у терапевтичних дозах. Ризик розвитку лікарської залежності може варіювати залежно від індивідуальних факторів ризику, дозування та тривалості лікування опіоїдами (див. розділ «Особливості застосування»).

Симптоми відміни опіоїдів

Симптоми відміни опіоїдів (такі як нудота, блювання, діарея, тривожність і тремтіння) можливі у деяких пацієнтів після переведення з попереднього опіоїдного анальгетика на препарат Дюрогезік® або при раптовому припиненні терапії (див. розділи «Спосіб застосування та дози»

та «Особливості застосування»).

Неонатальний синдром відміни

Дуже рідко повідомлялося про новонароджених із неонатальним синдромом відміни, матері яких постійно застосовували препарат Дюрогезік® під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Серотоніновий синдром

Повідомлялося про випадки розвитку серотонінового синдрому при одночасному застосуванні трансдермального фентанілу із високоактивними серотонінергічними препаратами (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в запаяному пакеті при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Для запобігання погіршення адгезивних властивостей пластиру Дюрогезік®, не рекомендується застосовувати креми, олійки, лосьйони або порошки на ділянки шкіри, де наклеюється пластир.

Упаковка.

Кожен пластир упакований в термічно запаяний пакет з комбінованого матеріалу (поліетилентерефталату, поліетилену низької щільності, алюмінієвої фольги). По п’ять пакетів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Янссен Фармацевтика НВ/

Janssen Pharmaceutica NV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Турнхоутсевег 30, Беерсе, 2340, Бельгія/

Turnhoutseweg 30, Beerse, 2340, Belgium.

Дата останнього перегляду.