МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дюрогезик® Матрикс (Durogesic® Matrix)

наименование лекарственного препарата

трансдермальная терапевтическая система 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч

лекарственная форма, дозировка

АЛЗА Ирландия Лтд, Ирландия или Янссен Фармацевтика Н.В., Бельгия

наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 061211 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства *Фармакокинетика.* Минимальная эффективная обезболивающая концентрация фентанила в плазме крови у пациентов, не применявших ранее опиоидных анальгетиков, составляет 0,3–1,5 нг/мл. Дюрогезик® Матрикс обеспечивает постоянное системное высвобождение фентанила в течение 72 часов после аппликации. Фентанил высвобождается с относительно постоянной скоростью, которая определяется сополимерной мембраной и диффузией фентанила через кожу. После аппликации препарата Дюрогезик® Матрикс концентрация фентанила в плазме крови постепенно увеличивается в течение первых 12-24 часов и остается относительно постоянной в	**Фармакологические свойства** ***Фармакокинетика*** *Абсорбция* Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) Дюрогезик® Матрикс обеспечивает постоянное системное высвобождение фентанила в течение 72 часов после аппликации. Фентанил высвобождается с относительно постоянной скоростью. Градиент концентрации между ТТС и низкими концентрациями в коже обеспечивает высвобождение фентанила. После аппликации препарата Дюрогезик® Матрикс концентрация фентанила в плазме крови постепенно увеличивается в течение первых 12-24 часов и остается относительно постоянной в течение оставшегося периода времени. Уровень концентрации фентанила

течение оставшегося периода времени. Уровень концентрации фентанила в плазме крови пропорционален размеру ТТС. После повторных аппликаций достигается равновесная концентрация в плазме крови, которая поддерживается с помощью последующих аппликаций ТТС того же размера. Средние значения содержания несвязанных с белками плазмы крови фракций фентанила в плазме составляет 13-21%. После удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс концентрация фентанила в плазме крови постепенно снижается, при этом период полувыведения составляет приблизительно 17 (13-22) часов. Продолжающаяся абсорбция фентанила из кожи (в большей степени характерно после 4 введения) объясняет медленное исчезновение препарата из плазмы крови. У пожилых, истощенных или ослабленных больных клиренс фентанила может быть сниженным, что приводит к удлинению периода полувыведения препарата. Метаболизм фентанила происходит преимущественно в печени, главным образом, цитохромом CYP3A4 (N-дезалкилирование и гидроксилирование), а также в почках, кишечнике и надпочечниках. Около 75% фентанила выделяется с мочой, в основном в виде метаболитов, при этом менее 10% препарата выводится в неизменном виде. Около 9% препарата выделяется с калом, преимущественно в виде метаболитов. Проникает в грудное молоко.	в плазме крови пропорционален размеру ТТС. К концу второй 72-часовой аппликации достигается равновесная концентрация в плазме крови, которая поддерживается с помощью последующих аппликаций ТТС того же размера. Фармакокинетическая модель показывает, что концентрации фентанила в плазме могут увеличиваться в среднем на 14% (в пределах от 0 до 26%), если новая ТТС наклеена через 24 часа по сравнению с наклеенной через 72 часа, как рекомендуется. *Распределение* Связывание фентанила с белками плазмы крови составляет около 84%. *Метаболизм* Фентанил – это соединение с высоким клиренсом, которое быстро метаболизируется в печени, преимущественно ферментом CYP3A4. Основной метаболит, норфентанил, неактивен. При трансдермальном введении фентанил не метаболизируется в коже, что было определено в исследованиях на кератоцитах человека и в клинических испытаниях (92% дозы фентанила (ТТС), в неизмененном виде поступало в кровоток). *Выведение* После удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс концентрация фентанила в плазме крови постепенно снижается, при этом период полувыведения составляет приблизительно 17 (13-22) часов после 24-часовой аппликации ТТС. После 72-часовой аппликации ТТС период полувыведения составляет приблизительно 20-27 часов. Продолжающаяся абсорбция фентанила из кожи объясняет более медленное исчезновение препарата из плазмы крови по сравнению с внутривенным введением фентанила, когда период полувыведения составляет приблизительно 7 (3-12) часов.
	Через 72 часа после внутривенного введения фентанила примерно 75% дозы фентанила выводится с мочой, в основном в виде

	метаболитов и менее 10% в неизмененном виде. Около 9% выводится с калом, в основном в виде метаболитов. *Особые группы пациентов* *Пожилые пациенты* Данные, полученные при исследованиях фентанила при внутривенном введении, позволяют предположить, что у пожилых пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, а кроме того, такие пациенты могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. В исследованиях препарата Дюрогезик® Матрикс 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® Матрикс. *Пациенты с печеночной недостаточностью.* Фармакокинетика однократной дозы 50 мкг/ч была изучена у пациентов с циррозом печени. Несмотря на то, что время достижения максимальной концентрации и период полувыведения не изменялись, средние значения максимальной концентрации и площади под кривой концентрация-время увеличились на 35% и 73% соответственно. Пациентов с печеночной недостаточностью следует тщательно наблюдать для выявления симптомов токсичности фентанила и при необходимости снизить дозу препарата Дюрогезик® Матрикс. *Пациенты с почечной недостаточностью.*
	Данные, полученные при исследованиях фентанила при внутривенном введении на пациентах после трансплантации почки,

	позволяют предположить, что клиренс фентанила у данной группы пациентов может быть сниженным. Пациентов с почечной недостаточностью, принимающих Дюрогезик® Матрикс, следует тщательно наблюдать для выявления симптомов токсичности фентанила и при необходимости снизить дозу препарата Дюрогезик® Матрикс.
Применение при беременности и в период лактации. Данных относительно применения препарата Дюрогезик® Матрикс у беременных женщин недостаточно. Отмечались случаи синдрома отмены у новорожденных детей, матери которых хронически применяли Дюрогезик® Матрикс во время беременности. Дюрогезик® Матрикс не следует применять при беременности за исключением случаев острой необходимости. Не рекомендуется использовать Дюрогезик® Матрикс при родах, т. к. фентанил проникает через плаценту и может вызвать угнетение дыхания у новорожденного. Фентанил выделяется с грудным молоком и может вызвать седацию/ угнетение дыхания у детей. Следовательно, Дюрогезик® Матрикс не следует применять кормящим матерям.	Применение при беременности и в период лактации. Данных относительно применения препарата Дюрогезик® Матрикс у беременных женщин недостаточно. При внутривенном введении для анестезии наблюдалось прохождение фентанила через плаценту у беременных женщин. Отмечались случаи синдрома отмены у новорожденных детей, матери которых хронически применяли Дюрогезик® Матрикс во время беременности. Дюрогезик® Матрикс не следует применять при беременности за исключением случаев острой необходимости. Не рекомендуется использовать Дюрогезик® Матрикс при родах, т.к. данный препарат противопоказан для снятия острой боли или послеоперационной боли. Более того, т. к. фентанил проникает через плаценту, он может вызвать угнетение дыхания у новорожденного. Фентанил выделяется с грудным молоком и может вызвать седацию/ угнетение дыхания у детей. Следовательно, Дюрогезик® Матрикс не следует применять кормящим матерям.
Способ применения и дозы. Доза препарата Дюрогезик® Матрикс подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и должна регулярно оцениваться после аппликации ТТС. Дюрогезик® Матрикс следует наносить на плоскую поверхность кожи туловища или верхних отделов рук. Для аппликации	**Способ применения и дозы** Доза препарата Дюрогезик® Матрикс подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и должна регулярно оцениваться после аппликации ТТС. Дюрогезик® Матрикс следует наносить на плоскую поверхность кожи туловища или верхних отделов рук. Для аппликации

рекомендуется выбрать место с минимальным волосяным 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.	рекомендуется выбрать место с минимальным волосяным покровом. Перед аппликацией волосы на месте аппликации следует состричь (не сбривать!). Если перед аппликацией пластыря место аппликации необходимо вымыть, то это следует сделать с помощью чистой воды. Не следует использовать мыло, лосьоны, масла или другие средства, так как они могут вызвать раздражение кожи или изменить ее свойства. Перед аппликацией кожа должна быть абсолютно сухой.
Перед применением трансдермальную систему необходимо тщательно проверить на предмет повреждений. ТТС, поделенные на части, разрезанные или иным образом поврежденные ни в каком случае не должны использоваться.	Перед применением трансдермальную систему необходимо тщательно проверить на предмет повреждений. ТТС, поделенные на части, разрезанные или иным образом поврежденные, ни в каком случае не должны использоваться.
Дюрогезик® Матрикс следует наклеить сразу после извлечения из запаянного пакета. Для извлечения трансдермальной системы из пакета сложите верхнюю часть пакетика вдоль надреза (обозначен стрелкой) и оторвите ее. Затем откройте пакет так, как открывают книгу. Защитная пленка имеет разрез посредине. Сложите трансдермальную систему пополам посредине и удалите каждую половину защитной пленки, не прикасаясь пальцами к липкому слою. Трансдермальную систему необходимо плотно прижать ладонью на месте аппликации на 30 секунд. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. После наклеивания ТТС вымойте руки чистой водой.	Дюрогезик® Матрикс следует наклеить сразу после извлечения из запаянного пакета. Для извлечения трансдермальной системы из пакета сложите верхнюю часть пакетика вдоль надреза (обозначен стрелкой) и оторвите ее. Затем откройте пакет так, как открывают книгу. Защитная пленка имеет разрез посредине. Сложите трансдермальную систему пополам посредине и удалите каждую половину защитной пленки, не прикасаясь пальцами к липкому слою. Трансдермальную систему необходимо плотно прижать ладонью на месте аппликации на 30 секунд. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. После наклеивания ТТС вымойте руки чистой водой.
Дюрогезик® Матрикс рассчитан на непрерывное использование в течение 72 часов. Новая система может быть наклеена на другой участок кожи после удаления ранее наклеенного пластыря. На один и тот же участок кожи трансдермальная системы может быть наклеен только с интервалом в несколько дней.	Дюрогезик® Матрикс 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.
Подбор начальной дозы.	**Подбор начальной дозы**
Начальная доза препарата Дюрогезик®	Начальная доза препарата Дюрогезик®

Матрикс подбирается, исходя из предшествующего использования опиоидных анальгетиков. Рекомендуется назначать Дюрогезик® Матрикс пацентам, демонстрирующим опиоидную толерантность. Также учитываются другие факторы: общее состояние пациента, в т.ч. размер тела, возраст, степень истощения и степень опиоидной толерантности.	Матрикс подбирается, исходя из предшествующего использования опиоидных анальгетиков. Рекомендуется назначать Дюрогезик® Матрикс пациентам, демонстрирующим опиоидную толерантность. Также учитываются другие факторы: общее состояние пациента, в т.ч. размер тела, возраст, степень истощения и степень опиоидной толерантности.
Пациенты, ранее принимавшие опиоиды. Для перехода от пероральных или парентеральных форм опиоидов к препарату Дюрогезик® Матрикс у **пациентов с толерантностью к опиоидам** необходимо обращаться к таблице № 1 «Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу» и таблице № 2 «Рекомендованная доза препарата Дюрогезик® Матрикс (в зависимости от суточной пероральной дозы морфина)». Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Дюрогезик® Матрикс в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию.	**Пациенты, ранее принимавшие опиоиды** Для перехода от пероральных или парентеральных форм опиоидов к препарату Дюрогезик® Матрикс у **пациентов с толерантностью к опиоидам** необходимо руководствоваться «Переводом в эквивалентную обезболивающую дозу», представленным ниже. Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Дюрогезик® Матрикс в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию.
Пациенты, ранее не принимавшие опиоиды Опыт применения препарата Дюрогезик® Матрикс у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, ограничен. В случаях, когда необходимо назначение препарата Дюрогезик® Матрикс пациентам, ранее не принимавших опиоиды, рекомендуется начинать с малых доз опиоидов, эквивалентных 25 мкг/ч препарата Дюрогезик® Матрикс. После этого пациенты могут быть переведены на дозу 25 мкг/ч препарата Дюрогезик® Матрикс. Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Дюрогезик® Матрикс в зависимости от реакции и дополнительных требований к обезболиванию (см. таблицу № 1 «Перевод в	**Пациенты, ранее не принимавшие опиоиды** Опыт применения препарата Дюрогезик® Матрикс у пациентов, ранее не принимавших опиоиды, ограничен. В случаях, когда необходимо назначение препарата Дюрогезик® Матрикс пациентам, ранее не принимавших опиоиды, рекомендуется начинать с малых доз опиоидов быстрого высвобождения (например, морфин, трамадол и кодеин), эквивалентных 25 мкг/ч препарата Дюрогезик® Матрикс. После этого пациенты могут быть переведены на дозу 25 мкг/ч препарата Дюрогезик® Матрикс. Дозировка может быть впоследствии уменьшена или увеличена при необходимости на 12 или 25 мкг/ч для достижения наименьшей дозы препарата Дюрогезик® Матрикс в зависимости от реакции и дополнительных

эквивалентную обезболивающую дозу» и таблице № 2 «Рекомендованная доза препарата Дюрогезик® Матрикс).

Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу

Рассчитать предшествующую 24-часовую потребность в анальгезии

Перевести это количество в эквивалентную пероральную дозу морфина при помощи Таблицы 1. Все внутримышечные и пероральные дозы опиоидных анальгетиков, приведенных в данной таблице, эквивалентны по обезболивающему эффекту 10 мг морфина в/м.

В Таблице 2 найти требующуюся для пациента 24-часовую дозу морфина и соответствующую ей дозу препарата Дюрогезик® Матрикс.

Таблица 1: Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу

	Эквивалентная обезболивающая доза (мг)	
Название препарата	**в/м***	**Внутрь**
Морфин	10	30 (при регулярном введении)**
		60 (при однократном или

требований к обезболиванию (см. «Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу»).

Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу

1. Рассчитать предшествующую 24-часовую потребность в анальгезии
2. Перевести это количество в эквивалентную пероральную дозу морфина при помощи Таблицы 1. Все внутримышечные и пероральные дозы опиоидных анальгетиков, приведенных в данной таблице, эквивалентны по обезболивающему эффекту 10 мг морфина в/м.
3. Найти требующуюся для пациента дозу препарата Дюрогезик® Матрикс, эквивалентную 24-часовой дозе морфина, с помощью таблицы 2 или 3:

а) Таблица 2 применима для пациентов, требующих перевода с другого режима введения опиоидов (отношение дозы перорального морфина к трансдермальной форме фентанила примерно 150:1).

б) Таблица 3 применима для пациентов, находящихся на стабильной, хорошо переносимой опиоидной терапии (отношение дозы перорального морфина к трансдермальной форме фентанила примерно 100:1).

Таблица 1: Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу

	Эквивалентная обезболивающая доза (мг)	
Название препарата	**в/м***	**Внутрь**
Морфин	10	30 (при регулярном введении)**
Гидроморфон	1,5	7,5
Метадон	10	20
Оксикодон	15	30

		интермиттирующем введении)
Омнопон	45	
Гидроморфон	1,5	7,5
Метадон	10	20
Оксикодон	15	30
Леворфанол	2	4
Оксиморфон	1	10 (ректально)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	-
Кодеин	130	200
Бупренорфин	0,4	0,8 (сублингвально)

* Данные пероральные дозы рекомендованы при переходе от парентерального к пероральному способу введения.

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

Таблица 2: Рекомендованная доза препарата Дюрогезик® Матрикс (в зависимости от суточной пероральной дозы морфина)*

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	Доза препарата Дюрогезик® Матрикс (мкг/ч)
< 135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

* В ходе клинических испытаний эти значения суточных доз морфина

Леворфанол	2	4
Оксиморфон	1	10 (ректально)
Диаморфин	5	60
Петидин	75	-
Кодеин	130	200
Бупренорфин	0,4	0,8 (сублингвально)

* Данные пероральные дозы рекомендованы при переходе от парентерального к пероральному способу введения.

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

Таблица 2: Рекомендованная доза препарата Дюрогезик® Матрикс (в зависимости от суточной пероральной дозы морфина)*

Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут)	Доза препарата Дюрогезик® Матрикс (мкг/ч)
< 135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

* В ходе клинических испытаний эти значения суточных доз морфина

использовались в качестве основы для перехода на Дюрогезик® Матрикс.	использовались в качестве основы для перехода на Дюрогезик® Матрикс.
	Таблица 3: Рекомендованная начальная доза препарата Дюрогезик® Матрикс на основе суточной пероральной дозы морфина (для пациентов, находящихся на стабильной, хорошо переносимой опиоидной терапии)
	Пероральная 24-часовая доза морфина (мг/сут) / Доза препарата Дюрогезик® Матрикс (мкг/ч) < 44 / 12,5 45-89 / 25 90-149 / 50 150-209 / 75 210-269 / 100 270-329 / 125 330-389 / 150 390-449 / 175 450-509 / 200 510-569 / 225 570-629 / 250 630-689 / 275 690-749 / 300
Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата Дюрогезик® Матрикс не может быть произведена менее чем через 24 часа после аппликации. Этот промежуток времени обусловлен постепенным повышением концентрации фентанила в сыворотке после аппликации.	Начальная оценка максимального обезболивающего эффекта препарата Дюрогезик® Матрикс не может быть произведена менее чем через 24 часа после аппликации. Этот промежуток времени обусловлен постепенным повышением концентрации фентанила в сыворотке после аппликации.
Для успешного перехода с одного препарата на другой предыдущая обезболивающая терапия должна отменяться постепенно после аппликации начальной дозы препарата Дюрогезик® Матрикс.	Для успешного перехода с одного препарата на другой предыдущая обезболивающая терапия должна отменяться постепенно после аппликации начальной дозы препарата Дюрогезик® Матрикс.
Подбор дозы и поддерживающая терапия. Для подбора дозы используют ТТС Дюрогезик® Матрикс 12,5 мгк/ч. ТТС Дюрогезик® Матрикс следует заменять новой каждые 72 часа. Доза подбирается	**Подбор дозы и поддерживающая терапия** Для подбора дозы используют ТТС Дюрогезик® Матрикс 12,5 мгк/ч. ТТС Дюрогезик® Матрикс следует заменять новой каждые 72 часа. Доза подбирается

индивидуально в зависимости от достижения необходимого обезболивания. Если после аппликации начальной дозы адекватное обезболивание не достигнуто, то через **3 дня** доза может быть увеличена. Далее дозу можно увеличивать через каждые 3 дня. 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® Матрикс 12,5 мкг/ч и 25 мкг/ч соответственно). Для достижения дозы более 100 мкг/ч могут одновременно использоваться несколько ТТС. Пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия при возникновении “прорывающихся” болей. Некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные или альтернативные способы введения опиоидных анальгетиков при использовании дозы препарата Дюрогезик® Матрикс, превышающей 300 мкг/ч.	индивидуально, соблюдая баланс между достижением необходимого обезболивания и переносимостью пациентом. Если после аппликации начальной дозы адекватное обезболивание не достигнуто, то через **3 дня** доза может быть увеличена. Далее дозу можно увеличивать через каждые 3 дня. В начале терапии у некоторых пациентов адекватная аналгезия может быть не достигнута в течение третьего дня аппликации ТТС при данном интервале дозирования, и в этом случае может потребоваться замена ТТС через 48 часов, а не через 72 часа. При уменьшении длительности аппликации путем досрочного снятия ТТС концентрация фентанила в плазме может увеличиваться. Обычно за один раз доза увеличивается на 12,5 мкг/ч или 25 мкг/ч, однако необходимо учитывать состояние пациента и потребность в дополнительном обезболивании (пероральные дозы морфина 45 мг/сут и 90 мг/сут примерно эквивалентны дозам препарата Дюрогезик® Матрикс 12,5 мкг/ч и 25 мкг/ч соответственно). Для достижения дозы более 100 мкг/ч могут одновременно использоваться несколько ТТС. Пациентам периодически могут требоваться дополнительные дозы анальгетиков короткого действия при возникновении “прорывающихся” болей. Некоторым пациентам могут потребоваться дополнительные или альтернативные способы введения опиоидных анальгетиков при использовании дозы препарата Дюрогезик® Матрикс, превышающей 300 мкг/ч.
Побочное действие Побочные эффекты приведены с распределением по частотам и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, <1/10) и нечастые (≥ 1/1000, <1/100), редкие	**Побочное действие** Побочные эффекты приведены с распределением по частоте и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, <1/10), нечастые (≥ 1/1000, <1/100), редкие

≥1/10000, <1/1000 и очень редкие (<1/10000, включая отдельные случаи). Со стороны нервной системы и органов чувств: очень часто – сонливость, бессонница, головокружение, часто – тревожное состояние, депрессия, непроизвольные мышечные сокращения, гипоэстезия, очень редко – спутанность сознания, галлюцинации, эйфория, ажитация, судороги (включая клонические судороги и большой эпилептический припадок), амнезия, головная боль, тремор, парестезия. Со стороны дыхательной системы: часто – зевота, ринит, очень редко - угнетение дыхания (в том числе дыхательная недостаточность, апноэ и брадипноэ), гиповентиляция, диспноэ; Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, запор, часто – анорексия, боли в области живота, диспепсия, сухость во рту, очень редко - диарея; Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – сердцебиение, очень редко: тахикардия, брадикардия, повышение или снижение артериального давления; Со стороны мочевыводящей системы – нечасто – инфекции мочевыводящих путей, спазм мочеточников, очень редко - задержка мочи; Аллергические реакции – нечасто – зуд, очень редко – сыпь, анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции; Прочие: нечасто – конъюнктивит, ощущение изменения температуры тела, усиленное потоотделение, усталость, недомогание, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, астения, «синдром отмены», очень редко – эритема, половая дисфункция, реакции в месте аппликации. Как для других опиоидных анальгетиков,	(≥1/10000, <1/1000 и очень редкие (<1/10000), включая отдельные случаи). Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, бессонница, головокружение, головная боль, нечасто - гипоэстезия, очень редко – судороги (включая клонические судороги и большой эпилептический припадок), амнезия; Нарушения психики: часто – депрессия, тревожное состояние, спутанность сознания, галлюцинации, нечасто - дезориентация, эйфория, очень редко – ажитация; Со стороны органов чувств: часто – вертиго, нечасто – миоз; Со стороны дыхательной системы: нечасто - угнетение дыхания, очень редко – респираторный дистресс-синдром, апноэ, брадипноэ, гиповентиляция, диспноэ (см. раздел «Передозировка»); Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, часто – запор, боли в области живота, диарея, сухость во рту, нечасто – частичная кишечная непроходимость, очень редко - кишечная непроходимость, диспепсия; Нарушения метаболизма и питания: часто – анорексия; Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – сердцебиение, нечасто – цианоз, очень редко - тахикардия, брадикардия, повышение или снижение артериального давления; Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечные спазмы, нечасто - подергивания мышц; Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – эритема; нечасто – дерматит (в т.ч. аллергический и контактный), экзема и др. нарушения кожи; Со стороны мочевыводящей системы – нечасто – задержка мочи; Со стороны иммунной системы: часто - гиперчувствительность, очень редко –
при повторном применении препарата Дюрогезик® Матрикс может развиваться физическая и психическая зависимость и	анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции; Со стороны половой системы: нечасто –

толерантность. Отмечались очень редкие случаи синдрома отмены у новорожденных детей, матери которых, хронически применяли Дюрогезик® Матрикс во время беременности. При переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению препарата Дюрогезик® Матрикс или в случае внезапного прекращения терапии возможны симптомы, характерные для отмены опиоидов (тошнота, рвота, диарея, тревожное состояние, озноб).	эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция; Прочие: часто – усталость, озноб, недомогание, астения, периферические отеки, нечасто – реакции в месте аппликации (в т.ч. дерматит, экзема, гиперчувствительность), «синдром отмены», гриппоподобные симптомы, очень редко – ощущение изменения температуры тела. Как для других опиоидных анальгетиков, при повторном применении препарата Дюрогезик® Матрикс может развиваться физическая и психическая зависимость и толерантность. При переходе от ранее принимаемых наркотических анальгетиков к применению препарата Дюрогезик® Матрикс или в случае внезапного прекращения терапии возможны симптомы, характерные для отмены опиоидов (тошнота, рвота, диарея, тревожное состояние, озноб). Отмечались очень редкие случаи синдрома отмены у новорожденных детей, матери которых хронически применяли Дюрогезик® Матрикс во время беременности.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Одновременное использование других препаратов, оказывающих угнетающее действие на ЦНС, включая опиоиды, седативные и снотворные препараты, средства для общей анестезии, фенотиазины, транквилизаторы, центральные миорелаксанты, антигистаминные препараты, обладающие седативным эффектом, и алкогольные напитки, может повышать риск возникновения, вызывать и усиливать гиповентиляцию, снижение АД, чрезмерную седацию, кому или приводить к летальному исходу (прием любого из указанных препаратов одновременно с применением препарата Дюрогезик® Матрикс, требует особого наблюдения за пациентом). Одновременный прием ингибиторов	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Одновременное использование других препаратов, оказывающих угнетающее действие на ЦНС, включая опиоиды, седативные и снотворные препараты, средства для общей анестезии, фенотиазины, транквилизаторы, центральные миорелаксанты, антигистаминные препараты, обладающие седативным эффектом, и алкогольные напитки, может повышать риск возникновения аддитивного супрессивного эффекта, гиповентиляцию легких, снижение АД, чрезмерную седацию, кому или приводить к летальному исходу (прием любого из указанных препаратов одновременно с применением препарата Дюрогезик® Матрикс требует особого наблюдения за пациентом). Одновременный прием ингибиторов

цитохрома Р450 CYP3A4, может привести в увеличению концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и возможных побочных эффектов: развитие серьезного угнетения дыхания. В этих случаях следует тщательно контролировать состояние больного. Совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением тщательного мониторирования пациентов (см. раздел «Особые указания»). Фентанил усиливает эффект гипотензивных лекарственных средств. Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск брадикардии. Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгезирующий эффект фентанила и устраняют его угнетающее влиянии на дыхательный центр. Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с ваголитической активностью (в т.ч. панкурония бромид) снижают риск брадикардии и гипотензии (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут увеличивать риск тахикардии и гипертензии; миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в т.ч. сукцинилхолин) не снижают риск брадикардии и гипертензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и увеличивают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Закись азота усиливает мышечную ригидность; эффект снижает бупренорфин. Необходимо уменьшить дозу фентанила при одновременном применении с инсулином, глюкокортикостероидами и гипотензивными препаратами.	цитохрома Р450 CYP3A4 может привести к увеличению концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и возможных побочных эффектов, развитие серьезного угнетения дыхания. В этих случаях следует тщательно контролировать состояние больного. Совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением тщательного мониторирования пациентов (см. раздел «Особые указания»). Фентанил усиливает эффект гипотензивных лекарственных средств. Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск брадикардии. Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгезирующий эффект фентанила и устраняют его угнетающее влияние на дыхательный центр. Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с ваголитической активностью (в т.ч. панкурония бромид) снижают риск брадикардии и гипотензии (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут увеличивать риск тахикардии и гипертензии; миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в т.ч. сукцинилхолин), не снижают риск брадикардии и гипертензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и увеличивают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Закись азота усиливает мышечную ригидность; эффект снижает бупренорфин. Необходимо уменьшить дозу фентанила при одновременном применении с инсулином, глюкокортикостероидами и гипотензивными препаратами.

Не рекомендуется совместное назначение фентанила с ингибиторами МАО. Отмечались серьезные и непредсказуемые взаимодействия с ингибиторами МАО, с усилением эффектов опиоидов или усилением серотонинэргических эффектов.	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® Матрикс ранее, чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО.
Особые указания Дюрогезик® Матрикс нельзя назначать для купирования острой или послеоперационной боли, так как нет возможности подбора дозы в течение кратковременного применения и возникновения серьезной и угрожающей жизни гиповентиляции легких в результате применения. Состояние пациентов, у которых отмечались тяжелые побочные эффекты, должно находиться под тщательным наблюдением в течение 24 часов после удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс, так как концентрация фентанила в плазме снижается постепенно и ее 50% снижение достигается в течение приблизительно 17 (13-22) часов. Дюрогезик® Матрикс следует хранить в недоступных для детей местах как до, так и после использования. ТТС Дюрогезик® Матрикс нельзя разрезать. *Применение у пациентов, ранее не принимавших опиоиды.* При применении ТТС Дюрогезик® Матрикс у пациентов, ранее не принимавших опиоиды очень редко отмечались случаи значительного угнетения дыхания и /или смерти при применении в качестве начальной опиоидной терапии. Возможность развития серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции существует даже в случае применения минимальной дозы ТТС Дюрогезик® Матрикс в в качестве начальной опиоидной терапии у пациентов, ранее не принимавших опиоиды. Рекомендуется назначать Дюрогезик® Матрикс пациентам, демонстрирующим опиоидную	**Особые указания** Дюрогезик® Матрикс нельзя назначать для купирования острой или послеоперационной боли, так как нет возможности подбора дозы в течение кратковременного применения и возникновения серьезной и угрожающей жизни гиповентиляции легких в результате применения. Пациенты, у которых отмечались тяжелые побочные эффекты, должны находиться под тщательным наблюдением в течение 24 часов после удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс, так как концентрация фентанила в плазме снижается постепенно и ее 50% снижение достигается в течение приблизительно 17 (13-22) часов. Дюрогезик® Матрикс следует хранить в недоступных для детей местах как до, так и после использования. ТТС Дюрогезик® Матрикс нельзя разрезать. *Применение у пациентов, ранее не принимавших опиоиды.* При применении ТТС Дюрогезик® Матрикс у пациентов, ранее не принимавших опиоиды очень редко отмечались случаи значительного угнетения дыхания и /или смерти при применении в качестве начальной опиоидной терапии. Возможность развития серьезной или угрожающей жизни гиповентиляции легких существует даже в случае применения минимальной дозы ТТС Дюрогезик® Матрикс в качестве начальной опиоидной терапии у пациентов, ранее не принимавших опиоиды. Рекомендуется назначать Дюрогезик® Матрикс пациентам, демонстрирующим опиоидную

толерантность. *Угнетение дыхания.* Как и при использовании других сильнодействующих опиоидных анальгетиков, при применении препарата Дюрогезик® Матрикс у некоторых пациентов может отмечаться значительное угнетение дыхания. Пациентов следует тщательно обследовать для выявления подобных эффектов. Угнетение дыхания может продолжаться и после удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс. Степень угнетения дыхания увеличивается с повышением дозы препарата Дюрогезик® Матрикс. Лекарственные средсва, влияющие на ЦНС, могут усиливать угнетение дыхания. *Хронические заболевания легких.* Дюрогезик® Матрикс может вызывать ряд тяжелых побочных эффектов у пациентов с хроническими обструктивными и другими заболеваниями легких. У таких пациентов опиоиды могут снижать возбудимость дыхательного центра и увеличивать сопротивление дыханию. *Повышение внутричерепного давления.* Дюрогезик® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2. Такими пациентами являются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушения сознания или кома. Дюрогезик® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с опухолью мозга. *Сердечно-сосудистые заболевания.* Фентанил может вызывать брадикардию и, таким образом, его следует применять с осторожностью у пациентов с брадиаритмиями. Следует с осторожностью применять Дюрогезик® Матрикс у пациентов с артериальной гипотензией. *Заболевания печени.* Так как фентанил метаболизируется до неактивных метаболитов в печени, заболевания печени могут привести к задержке выведения препарата. У пациентов с циррозом печени	толерантность. *Угнетение дыхания.* Как и при использовании других сильнодействующих опиоидных анальгетиков, при применении препарата Дюрогезик® Матрикс у некоторых пациентов может отмечаться значительное угнетение дыхания. Пациентов следует тщательно обследовать для выявления подобных эффектов. Угнетение дыхания может продолжаться и после удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс. Степень угнетения дыхания увеличивается с повышением дозы препарата Дюрогезик® Матрикс. Лекарственные средства, влияющие на ЦНС, могут усиливать угнетение дыхания. *Хронические заболевания легких.* Дюрогезик® Матрикс может вызывать ряд тяжелых побочных эффектов у пациентов с хроническими обструктивными и другими заболеваниями легких. У таких пациентов опиоиды могут снижать возбудимость дыхательного центра и увеличивать сопротивление дыханию. *Повышение внутричерепного давления.* Дюрогезик® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов, которые могут быть особенно чувствительны к повышению содержания CO_2. Такими пациентами являются те, у которых отмечалось повышение внутричерепного давления, нарушения сознания или кома. Дюрогезик® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с опухолью мозга. *Сердечно-сосудистые заболевания.* Фентанил может вызывать брадикардию и, таким образом, его следует применять с осторожностью у пациентов с брадиаритмиями. Следует с осторожностью применять Дюрогезик® Матрикс у пациентов с артериальной гипотензией. *Печеночная недостаточность.* Так как фентанил метаболизируется до неактивных метаболитов в печени, нарушение функции печени может привести к задержке выведения препарата. Пациенты с

при однократном применении препарата Дюрогезик® Матрикс не отмечалось изменений фармакокинетики, хотя концентрация препарата в сыворотке имела тенденцию к повышению. Пациенты с печеночной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов передозировки фентанила. В этом случае необходимо снижение дозы препарата Дюрогезик® Матрикс.	печеночной недостаточностью, принимающие Дюрогезик® Матрикс, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила, и при необходимости доза препарата Дюрогезик® Матрикс должна быть снижена.
Опиоидные анальгетики могут повышать тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Дюрогезик® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной коликой в анамнезе.	Опиоидные анальгетики могут повышать тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Дюрогезик® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной коликой в анамнезе.
Заболевания почек. Менее 10% фентанила выводится почками в неизменном виде, у фентанила нет известных активных метаболитов, которые выводились бы почками. Данные, полученные при внутривенном введении фентанила у пациентов с почечной недостаточностью, позволяют предположить, что объем распределения фентанила может изменяться при гемодиализе, а это может повлиять на концентрацию препарата в сыворотке. Пациенты с почечной недостаточностью нуждаются в тщательном наблюдении. При обнаружении симптомов передозировки необходимо уменьшить дозу препарата Дюрогезик® Матрикс.	*Почечная недостаточность.* Менее 10% фентанила выводится почками в неизменном виде, у фентанила нет известных активных метаболитов, которые выводились бы почками. Пациенты с почечной недостаточностью, принимающие Дюрогезик® Матрикс, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной токсичности фентанила и при необходимости доза препарата Дюрогезик® Матрикс должна быть снижена.
Взаимодействие с ингибиторами цитохрома CYP3A4. При совместном применении с ингибиторами цитохрома CYP3A4 (например, ритонавир, кетоконазол, итраконазол, тролеандомицин, кларитромицин, нелфинавир, нефадозон, верапамил, дилтиазем и амиодарон) могут увеличиваться концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и возможных побочных эффектов развитие серьезного угнетения дыхания. В этих случаях следует тщательно контролировать состояние больного.	*Взаимодействие с ингибиторами цитохрома CYP3A4.* При совместном применении с ингибиторами цитохрома CYP3A4 (например, ритонавир, кетоконазол, итраконазол, тролеандомицин, кларитромицин, нелфинавир, нефадозон, верапамил, дилтиазем и амиодарон) возможно увеличение концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и развитие возможных побочных эффектов (угнетение дыхания). В этих случаях пациент должен находиться под постоянным наблюдением

Следовательно, совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением тщательного мониторирования пациентов. Пациенты, которым назначен Дюрогезик® Матрикс одновременно с ингибиторами цитохрома CYP3A4, должны наблюдаться на предмет возникновения признаков угнетения дыхания, в этом случае должна производить коррекция дозы.	врача. Следовательно, совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением случаев, когда пациенты находятся под наблюдением врача. В случае появления симптомов угнетенного дыхания, доза препарата должна быть снижена.
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. В ходе исследований препарата Дюрогезик® Матрикс фармакокинетика фентанила у пожилых пациентов значительно не отличалась от фармакокинетики у молодых пациентов, хотя концентрация в сыворотке была несколько выше. Пожилые пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, что потребует снижения дозы препарата Дюрогезик® Матрикс.	*Применение у пожилых пациентов.* Данные, полученные при исследованиях внутривенного введения фентанила, позволяют предположить, что у пожилых пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, а кроме того, такие пациенты могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. Пожилые пациенты, принимающие Дюрогезик® Матрикс, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной передозировки фентанила и при необходимости доза препарата Дюрогезик® Матрикс должна быть снижена.
Применение у истощенных и ослабленных пациентов. Поскольку у истощенных и ослабленных пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, а истощенные и ослабленные пациенты нуждаются в тщательном наблюдении для выявления симптомов возможной передозировки фентанила, что потребует снижения дозы препарата Дюрогезик® Матрикс.	*Применение у истощенных и ослабленных пациентов.* Поскольку у истощенных и ослабленных пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, истощенные и ослабленные пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для выявления симптомов возможной передозировки, в этом случае доза препарата Дюрогезик® Матрикс должна быть снижена.
Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления. При повторном введении опиоидов может развиться толерантность, а также физическая и психическая зависимость.	*Лекарственная зависимость и возможность злоупотребления.* При повторном введении опиоидов может развиться толерантность, а также физическая и психическая зависимость.

Ятрогенная зависимость при применении опиоидов отмечается редко. Как и при применении других агонистов опиоидных рецепторов, возможны случаи злоупотребления фентанила. Злоупотребление или преднамеренное использование препарата Дюрогезик® Матрикс не по назначению могут привести к передозировке и/или к смерти. Пациенты, находящиеся в группе повышенного риска злоупотребления опиоидами, могут по прежнему получать адекватную терапию опиоидами модифицированного высвобождения, однако должны находиться под наблюдением за признаками использования не по назначению, злоупотреблению или зависимости. *Лихорадка/внешние источники тепла.* Фармакокинетическая модель позволяет предположить, что концентрации фентанила в сыворотке могут повышаться примерно на одну треть, если температура тела повышается до 40° С. Следовательно, пациенты с лихорадкой должны находиться под тщательным наблюдением для выявления характерных для опиоидов побочных эффектов и, при необходимости, последующей коррекции дозы. Всем пациентам необходимо избегать прямого воздействия внешних источников тепла, таких как нагревательные лампы, лампы для загара, интенсивные солнечные ванны, грелки, сауны, солярий, ванны с горячей водой и т.п., на место аппликации ТТС Дюрогезик® Матрикс.	Ятрогенная зависимость при применении опиоидов отмечается редко. Как и при применении других агонистов опиоидных рецепторов, возможны случаи злоупотребления фентанила. Злоупотребление или преднамеренное использование препарата Дюрогезик® Матрикс не по назначению могут привести к передозировке и/или к смерти. Пациенты, находящиеся в группе повышенного риска злоупотребления опиоидами, могут по прежнему получать адекватную терапию опиоидами модифицированного высвобождения, однако должны находиться под наблюдением для выявления возможных признаков использования не по назначению, злоупотреблению или возникновения зависимости. *Лихорадка/внешние источники тепла.* Фармакокинетическая модель позволяет предположить, что концентрации фентанила в сыворотке могут повышаться примерно на одну треть, если температура тела повышается до 40° С. Следовательно, пациенты с лихорадкой должны находиться под постоянным наблюдением для выявления характерных для опиоидов побочных эффектов и, при необходимости, последующей коррекции дозы. Отмечено увеличение высвобождения фентанила из ТТС при повышении температуры, в результате которого возможны передозировка и смерть пациента. Исследование на здоровых добровольцах показало, что при нагревании наклеенной ТТС Дюрогезик® Матрикс наблюдалось увеличение средних значений AUC на 120% и C_{max} на 61%. Всем пациентам необходимо избегать прямого воздействия внешних источников тепла, таких как нагревательные лампы, лампы для загара, интенсивные солнечные ванны, грелки, сауны, солярий, ванны с горячей водой и т.п., на место аппликации ТТС Дюрогезик® Матрикс.

Прекращение применения препарата Дюрогезик® Матрикс. При необходимости прекращения применения препарата Дюрогезик® Матрикс, замена данного препарата другими опиоидами должна проходить постепенно, начиная с низких доз. Такой режим замены препаратов необходим по причине постепенного снижения концентрации фентанила после удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс, при этом 50% снижение концентрации фентанила в сыворотке занимает 17 часов. Отмена опиоидной анальгезии всегда должна быть постепенной для того, чтобы предотвратить развитие «синдрома отмены». *Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой.* Дюрогезик® Матрикс может влиять на психические и/или физические функции, необходимые для выполнения потенциально опасной работы, такой как управление автомобилем или работа с техникой. В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. *Удаление ТТС.* Использованные ТТС следует сложить пополам липкой стороной внутрь и вернуть врачу для уничтожения в установленном порядке. Неиспользованные ТТС также необходимо вернуть врачу для уничтожения. До начала использования препарат следует хранить в запечатанном пакете.	*Прекращение применения препарата Дюрогезик® Матрикс.* При необходимости прекращения применения препарата Дюрогезик® Матрикс, замена данного препарата другими опиоидами должна проходить постепенно, начиная с низких доз. Такой режим замены препаратов необходим по причине постепенного снижения концентрации фентанила после удаления ТТС Дюрогезик® Матрикс, при этом снижение концентрации фентанила на 50% в сыворотке крови занимает 17 часов. Отмена опиоидной анальгезии всегда должна быть постепенной для того, чтобы предотвратить развитие «синдрома отмены». *Воздействие на способность управлять автомобилем и работать с техникой.* Дюрогезик® Матрикс может влиять на психические и/или физические функции, необходимые для выполнения потенциально опасной работы, такой как управление автомобилем или работа с техникой. В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. *Удаление ТТС.* Использованные ТТС следует сложить пополам липкой стороной внутрь и вернуть врачу для уничтожения в установленном порядке. Неиспользованные ТТС также необходимо вернуть врачу для уничтожения. До начала использования препарат следует хранить в запечатанном пакете.

Специалист по регистрации Л.В. Кузнецова