МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Дюрогезик® Матрикс (Durogesic® Matrix)

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

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

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «____» 251212 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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. 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 рассчитан на непрерывное использование в течение 72 часов. Новая система может быть наклеена на другой участок кожи после удаления ранее наклеенного пластыря. На один и тот же участок кожи трансдермальная системы может быть наклеен только с интервалом в несколько дней. **Подбор начальной дозы** Начальная доза препарата Дюрогезик® Матрикс подбирается, исходя из предшествующего	должна быть абсолютно сухой. Перед применением трансдермальную систему необходимо тщательно проверить на предмет повреждений. ТТС, поделенные на части, разрезанные или иным образом поврежденные ни в каком случае не должны использоваться. Дюрогезик® 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. **Подбор начальной дозы** Начальная доза препарата Дюрогезик® 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 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 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.	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 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 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 требований к обезболиванию (см. «Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу»).	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. «Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу»).
Перевод в эквивалентную обезболивающую дозу 1. 1. Рассчитать предшествующую 24-часовую потребность в анальгезии 2. 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. 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).	**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
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

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

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

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

Таблица 2: Рекомендованная начальная доза препарата Дюрогезик® 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

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.

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

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.

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

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. **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, 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	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. **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, 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

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.	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. Симптомы отмены возможны после прекращения приема или после корректировки дозы препарата (см. Раздел «Побочные эффекты»). Данные, указанные в таблицах 2 и 3 не предназначены для перевода с препарата Дюрогезик® Матрикс на другие опиоидные препараты во избежание возможных случаев передозировки.
Побочное действие Побочные эффекты приведены с распределением по частоте и системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, <1/10) и нечастые (≥ 1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000 и очень редкие (<1/10000, включая отдельные случаи). Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, бессонница, головокружение, головная боль,	**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) и нечастые (≥ 1/1000, <1/100), редкие (≥1/10000, <1/1000 и очень редкие (<1/10000, включая отдельные случаи). Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, головокружение, головная боль, нечасто -

нечасто - гипоэстезия, очень редко – судороги (включая клонические судороги и большой эпилетический 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;	гипоэстезия, очень редко – судороги (включая клонические судороги и большой эпилетический припадок), амнезия; Нарушения психики: очень часто: бессонница, 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 –анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции; Со стороны половой системы: нечасто – эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция; Прочие: часто – усталость, озноб, недомогание, астения, периферические отеки, нечасто – реакции в месте аппликации (в т.ч. дерматит, экзема, гиперчувствительность), «синдром отмены», гриппоподобные симптомы, очень редко – ощущение изменения температуры тела. 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.	Со стороны иммунной системы: часто - гиперчувствительность, очень редко –анафилактический шок, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции; Со стороны половой системы: нечасто – эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция; Прочие: часто – усталость, озноб, недомогание, астения, периферические отеки, нечасто – реакции в месте аппликации (в т.ч. дерматит, экзема, гиперчувствительность), «синдром отмены», гриппоподобные симптомы, очень редко – ощущение изменения температуры тела, пирексия. Как для других опиоидных анальгетиков, при повторном применении препарата Дюрогезик® 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	**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 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,	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 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»). Совместное применение препарата с индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) может привести к понижению концентрации фентанила в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта. Может потребоваться

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. Поэтому не рекомендуется назначать Дюрогезик® Матрикс ранее, чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО.	коррекция дозы трансдермального фентанила. После прекращения терапии индукторами изофермента CYP3A4, эффекты индуктора уменьшаются постепенно, что может вызвать повышение концентрации фентанила в плазме крови. Это, в свою очередь, может вызвать усиление или продление терапевтического эффекта и выраженности побочных эффектов, что может привести к серьезному угнетению дыхания. В случае необходимости проводят тщательный мониторинг состояния пациента и корректировку дозы препарата. Фентанил усиливает эффект гипотензивных лекарственных средств. Бета-адреноблокаторы могут снизить частоту и тяжесть гипертензивной реакции в кардиохирургии (в т.ч. при стернотомии), но увеличивают риск брадикардии. Бупренорфин, налбуфин, пентазоцин, налоксон, налтрексон снижают анальгезирующий эффект фентанила и устраняют его угнетающее влияние на дыхательный центр. Миорелаксанты предотвращают или устраняют мышечную ригидность; миорелаксанты с ваголитической активностью (в т.ч. панкурония бромид) снижают риск брадикардии и гипотензии (особенно на фоне применения бета-адреноблокаторов и других вазодилататоров) и могут увеличивать риск тахикардии и гипертензии; миорелаксанты, не обладающие ваголитической активностью (в т.ч. сукцинилхолин), не снижают риск брадикардии и

	гипертензии (особенно на фоне отягощенного кардиологического анамнеза) и увеличивают риск тяжелых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Закись азота усиливает мышечную ригидность; эффект снижает бупренорфин. Необходимо уменьшить дозу фентанила при одновременном применении с инсулином, глюкокортикостероидами и гипотензивными препаратами. 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. 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	**Особые указания** Пациенты, у которых отмечались тяжелые побочные эффекты, должны находиться под тщательным наблюдением не менее 24 часов (в зависимости от симптомов) после удаления ТТС Дюрогезик® 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.

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	*Применение у пациентов, ранее не принимавших опиоиды и у пациентов, не обладающих толерантностью к опиоидам.* 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 средства, влияющие на ЦНС, могут усиливать угнетение дыхания. *Хронические заболевания легких.* Дюрогезик® Матрикс может

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 печеночной недостаточностью, принимающие Дюрогезик® Матрикс, должны	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 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

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. *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) 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	повышать тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей. Дюрогезик® Матрикс следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной коликой в анамнезе. *Почечная недостаточность.* Менее 10% фентанила выводится почками в неизменном виде, у фентанила нет известных активных метаболитов, которые выводились бы почками. Пациенты с почечной недостаточностью, принимающие Дюрогезик® 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) возможно увеличение концентрации фентанила в плазме. Следствием этого является усиление или удлинение как терапевтического действия, так и развитие возможных побочных эффектов (угнетение дыхания). В этих случаях пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача. Следовательно, совместное применение трансдермальных форм фентанила с ингибиторами цитохрома CYP3A4 не рекомендуется, за исключением случаев, когда пациенты находятся под наблюдением врача. В случае

наблюдением 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. 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, 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*	появления симптомов угнетенного дыхания, доза препарата должна быть снижена. *Случайное воздействие ТТС* Случайное воздействие препарата Дюрогезик® Матрикс на кожу (особенно у детей) при тесном физическом контакте с пациентом, использующим ТТС, может привести к опиоидной передозировке. Пациенты должны быть предупреждены, что при случайном воздействии на кожу человека, не принимающего препарат, ТТС должна быть немедленно удалена. При симптомах передозировки см. Раздел «Передозировка». *Применение у пожилых пациентов.* Данные, полученные при исследованиях внутривенного введения фентанила, позволяют предположить, что у пожилых пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, а кроме того, такие пациенты могут быть более чувствительны к фентанилу, чем молодые пациенты. Пожилые пациенты, принимающие Дюрогезик® Матрикс, должны находиться под постоянным наблюдением для выявления симптомов возможной передозировки фентанила и при необходимости доза препарата Дюрогезик® Матрикс должна быть снижена. *Влияние на ЖКТ* Опиаты повышают тонус и уменьшают пропульсивные сокращения гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. В результате увеличивается время

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 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	желудочно-кишечного транзита, что может быть причиной запоров. Пациенты должны быть проинформированы о мерах предотвращения запоров и профилактическом применении слабительных средств. Дополнительные меры предосторожности следует применять пациентам, страдающим хроническими запорами. Если присутствует или подозревается паралитическая кишечная непроходимость, лечение препаратом Дюрогезик® Матрикс должно быть прекращено. *Применение у истощенных и ослабленных пациентов.* Поскольку у истощенных и ослабленных пациентов может снижаться клиренс и удлиняться период полувыведения препарата, истощенные и ослабленные пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для выявления симптомов возможной передозировки, в этом случае доза препарата Дюрогезик® Матрикс должна быть снижена. *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

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 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.	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

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.	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 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
ООО «Джонсон & Джонсон»



Заборова О.В.