BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số 6545 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng

Hà Nội, ngày 03 tháng 5 năm 2019

Kính gửi: Janssen Cilag Ltd.
Địa chỉ: 106 Moo 4 Lad Krabang Industrial Estate Chalongkrung Rd., Kwaeng Lamplatew, Khet Lad, Krabang, Bangkok 10520, Thailand.

Ngày 05.10.2018, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề nghị đề ngày 31.8.2018 và các tài liệu có liên quan của công ty (số tiếp nhận 1512/TĐNN) về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và hướng dẫn sử dụng;

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty dược thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Durogesic 50 mcg/h, số đăng ký: VN-19681-16; thuốc Durogesic 25 mcg/h, số đăng ký: VN-19680-16 và thuốc Durogesic 12 mcg/h, số đăng ký: VN-19679-16, cụ thể:

Bảng so sánh thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

***Nơi nhận*:**
- Như trên;
- CT. Vũ Tuấn Cường (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (AH).

KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Tất Đạt

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
TĐ/BS ngày 03 tháng 5 năm 2019
(theo công văn 6545/QLD-ĐK)

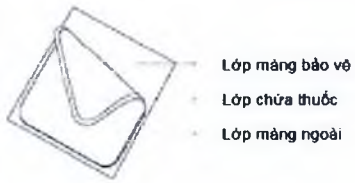
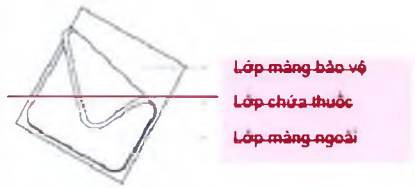
CILAG LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HÀ NỘI

Chú giải:
abc: không thay đổi
abc: thêm vào
~~def~~: bỏ đi
~~def~~ /abc: thay đổi vị trí

BẢNG SO SÁNH CÁC NỘI DUNG THAY ĐỔI CỦA TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC DUROGESIC 12 MCG/H; 25 MCG/H VÀ 50 MCG/H

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _UK SmPC 24May2018 _v1*
TÊN THUỐC	**DUROGESIC®**	**Rx DUROGESIC®**
CÁC CÂU CẢNH BÁO	**Thuốc chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.** **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.** **Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.**	**Thuốc này chỉ dùng theo đơn ~~của bác sỹ~~thuốc.** **Để xa tầm tay trẻ em.** **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.** **Thuốc dùng ngoài.** **~~Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.~~**
THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG	**THÀNH PHẦN** DUROGESIC® Liều lượng (mcg/giờ) Kích thước miếng dán (cm^2) Hàm lượng fentanyl (mg) trong mỗi miếng dán DUROGESIC® 12[1] 5,25 2,1 DUROGESIC® 25 10,5 4,2 DUROGESIC® 50 21,0 8,4 [1] Liều thấp nhất được thiết kế là 12 mcg/giờ (tuy nhiên, liều thực sự là 12,5 mcg/giờ) để phân biệt	**THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG** **Thành phần dược chất:** • Mỗi miếng dán DUROGESIC 12 chứa 2,1 mg fentanyl. Tốc độ phóng thích thuốc khoảng 12 mcg/giờ; diện tích bề mặt hoạt động là 5,25 cm^2. • Mỗi miếng dán DUROGESIC 25 chứa 4,2 mg fentanyl. Tốc độ phóng thích thuốc khoảng 25 mcg/giờ; diện tích bề mặt hoạt động là 10,5 cm^2. • Mỗi miếng dán DUROGESIC 50 chứa 8,4 mg fentanyl. Tốc độ phóng thích thuốc khoảng 50 mcg/giờ; diện tích bề mặt hoạt động là 21,0 cm^2.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _UK SmPC 24May2018 _v1*
	với liều 125 mcg/h mà có thể được kê toa bằng cách sử dụng nhiều miếng dán. **Tá dược**: Lớp màng ngoài: Polyester*/EVA** Lớp chứa thuốc: Chất dính polyacrylat Lớp màng bảo vệ: Polyester silicon hóa Mực in (lớp màng ngoài): Mực màu cam/đỏ/xanh lá * Polyester = polyethylen terephthalat ** EVA = ethyl vinyl acetat	~~DUROGESIC®~~ ~~Liều lượng (mcg/giờ)~~ ~~Kích thước miếng dán (cm^2)~~ ~~Hàm lượng fentanyl (mg) trong mỗi miếng dán~~ ~~DUROGESIC®~~ ~~12[1]~~ ~~5,25~~ ~~2,1~~ ~~DUROGESIC®~~ ~~25~~ ~~10,5~~ ~~4,2~~ ~~DUROGESIC®~~ ~~50~~ ~~21,0~~ ~~8,4~~ ~~[1] Liều thấp nhất được thiết kế là 12 mcg/giờ (tuy nhiên, liều thực sự là 12,5 mcg/giờ) để phân biệt với liều 125 mcg/h mà có thể được kê toa bằng cách sử dụng nhiều miếng dán.~~ **Thành phần tá dược:** ~~Lớp màng ngoài: Polyester*/EVA**~~ ~~Lớp chứa thuốc:~~ Keo ~~Chất dính~~ polyacrylate Màng phim polyethylene terephthalate/ethyl vinyl acetate Mực in màu cam/đỏ/xanh lá ~~Lớp màng bảo vệ:~~ Màng phim ~~P~~polyester silicon hóa ~~Mực in (lớp màng ngoài): Mực màu cam/đỏ/xanh lá~~ ~~* Polyester = polyethylen terephthalat~~ ~~** EVA = ethyl vinyl acetat~~
DẠNG BÀO CHẾ	**Dạng bào chế:** Hệ thống phóng thích qua da cung cấp sự phóng thích liên tục fentanyl, thuốc giảm đau opioid mạnh, trong vòng 72 giờ.	**DẠNG BÀO CHẾ** ~~**Dạng bào chế:**~~ ~~Hệ thống~~ Miếng dán phóng thích qua da ~~cung cấp sự phóng thích liên tục fentanyl, thuốc giảm đau opioid mạnh, trong vòng 72 giờ~~.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
		DUROGESIC là miếng dán phóng thích qua da màu trắng mờ, hình chữ nhật với góc bo tròn, tên sản phẩm, hàm lượng và đường viền được in màu. Mỗi miếng dán được in: DUROGESIC 12 mcg fentanyl/h – Mực in màu cam DUROGESIC 25 mcg fentanyl/h – Mực in màu đỏ DUROGESIC 50 mcg fentanyl/h – Mực in màu xanh lá 
CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ	**CHỈ ĐỊNH** DUROGESIC® được chỉ định để kiểm soát đau trong các trường hợp đau mạn tính và đau dai dẳng đòi hỏi sử dụng opioid liên tục trong thời gian dài.	**CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ** **Người lớn** DUROGESIC® được chỉ định ~~để kiểm soát đau trong các trường hợp~~điều trị đau mạn tính ~~và đau dai dẳng~~nặng đòi hỏi sử dụng opioid ~~liên tục trong thời gian~~kéo dài liên tục. **Trẻ em** Điều trị lâu dài đau mạn tính nặng ở trẻ em từ 2 tuổi đang sử dụng liệu pháp opioid.
LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG	*Xin xem phụ lục 1a đính kèm* (Xin được trình bày dưới dạng không kẻ bảng so sánh để giữ nguyên định dạng của bảng biểu)	*Xin xem phụ lục 1b đính kèm* (Xin được trình bày dưới dạng không kẻ bảng so sánh để giữ nguyên định dạng của bảng biểu

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
CHỐNG CHỈ ĐỊNH	DUROGESIC® chống chỉ định với bệnh nhân được biết quá mẫn với fentanyl hoặc chất dính có trong thành phần miếng dán. DUROGESIC® chống chỉ định trong kiểm soát cơn đau cấp hoặc cơn đau sau phẫu thuật bởi vì không có điều kiện để chuẩn liều trong thời gian ngắn và vì có thể gây giảm thông khí nặng hoặc đe dọa tính mạng.	~~DUROGESIC® chống chỉ định~~ Quá mẫn với ~~bệnh nhân~~hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược được ~~biết quá mẫn với fentanyl hoặc chất dính có~~liệt kê trong ~~thành~~mục *Thành phần* ~~miếng dán.~~ ~~DUROGESIC® chống chỉ~~ *định tính và định* ~~trong kiểm soát cơn đau~~*lượng*. Đau cấp tính hoặc ~~cơn~~ đau sau phẫu thuật ~~bởi~~ vì không có ~~điều kiện~~cơ hội để ~~chuẩn~~chỉnh liều trong thời gian sử dụng ngắn và vì có thể ~~gây~~xảy ra tình trạng giảm thông khí ~~nặng~~nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Suy hô hấp nặng.
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG THUỐC	**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG** BỆNH NHÂN ĐÃ CÓ BIẾN CỐ BẤT LỢI TRẦM TRỌNG NÊN ĐƯỢC THEO DÕI ÍT NHẤT 24 GIỜ HAY LÂU HƠN TÙY THEO TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG SAU KHI GỠ BỎ MIẾNG DÁN DUROGESIC®, BỞI VÌ NỒNG ĐỘ FENTANYL TRONG HUYẾT THANH GIẢM DẦN VÀ GIẢM KHOẢNG 50% SAU 17 (13-22) GIỜ. Miếng dán DUROGESIC® nên để xa tầm tay của trẻ em trước và sau khi sử dụng. Không được cắt miếng dán DUROGESIC®. Miếng dán bị cắt, chia nhỏ hay có bất kỳ hư hỏng nào cũng không được sử dụng.	**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI DÙNG THUỐC** ~~BỆNH NHÂN ĐÃ CÓ BIẾN CỐ BẤT LỢI TRẦM TRỌNG NÊN ĐƯỢC THEO DÕI ÍT NHẤT 24 GIỜ HAY LÂU HƠN TÙY THEO TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG SAU KHI GỠ BỎ MIẾNG DÁN DUROGESIC®, BỞI VÌ NỒNG ĐỘ FENTANYL TRONG HUYẾT THANH GIẢM DẦN VÀ GIẢM KHOẢNG 50% SAU 17 (13-22) GIỜ.~~ ~~Miếng dán DUROGESIC® nên để~~ Phải giám sát bệnh nhân có các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ít nhất trong 24 giờ hoặc lâu hơn sau khi gỡ bỏ miếng dán DUROGESIC, dựa trên các triệu chứng lâm sàng định rõ, vì nồng độ fentanyl trong huyết thanh giảm dần và giảm khoảng 50% sau 20 đến 27 giờ. Nên hướng dẫn bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân biết lượng hoạt chất chứa trong DUROGESIC có thể gây tử vong, đặc biệt ở trẻ em. Vì vậy, họ phải giữ tất cả các miếng dán tránh xa tầm nhìn và tầm tay ~~của~~ trẻ em, cả trước khi và sau khi sử dụng.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	Đối với bệnh nhân chưa từng dùng opiod và tình trạng không dung nạp opioid Sử dụng miếng dán DUROGESIC® thấm qua da đối với những bệnh nhân chưa từng dùng opioid, có rất hiếm trường hợp xảy ra suy hô hấp nặng và/hoặc tử vong khi sử dụng như liệu pháp opioid khởi đầu. Khả năng suy hô hấp nặng hoặc đe doạ tính mạng xảy ra ngay cả khi dùng liều DUROGESIC® khởi đầu thấp nhất cho những bệnh nhân chưa từng dùng opioid. DUROGESIC® được khuyến cáo dùng cho những bệnh nhân đã dung nạp opioid (xem phần *Liều dùng & cách dùng*).	~~Không được cắt miếng dán DUROGESIC®. Miếng dán bị cắt, chia nhỏ hay có bất kỳ hư hỏng nào cũng không được sử dụng.~~ ~~*Đối với bệnh nhân*~~ **Trường hợp chưa từng** ~~*dùng opiod và tình trạng*~~ **sử dụng hoặc không dung nạp opioid** ~~Sử dụng miếng dán DUROGESIC® thấm qua da đối với những bệnh nhân~~ Rất hiếm gặp các trường hợp suy hô hấp đáng kể và/hoặc tử vong khi DUROGESIC là trị liệu opioid đầu tiên được sử dụng cho bệnh nhân chưa từng dùng opioid~~, có rất hiếm trường hợp xảy ra suy hô hấp nặng và/hoặc tử vong khi sử dụng như liệu pháp opioid khởi đầu.~~, đặc biệt ở bệnh nhân đau không do ung thư. ~~Khả năng~~Nguy cơ ~~suy hô hấp nặng~~giảm thông khí nghiêm trọng hoặc đe doạ tính mạng vẫn xảy ra ngay cả khi dùng DUROGESIC liều ~~DUROGESIC® khởi đầu~~ thấp nhất để khởi đầu trị liệu cho ~~những~~ bệnh nhân chưa từng dùng opioid~~. DUROGESIC® được khuyến~~, đặc biệt ở người cao tuổi hoặc bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Khả năng tiến triển dung nạp thuốc khác nhau nhiều giữa các cá thể. Khuyến cáo ~~dùng cho~~sử dụng DUROGESIC ở ~~những~~ bệnh nhân đã biết có dung nạp opioid (xem ~~phần~~ *Liều dùng ~~&~~và cách dùng*).
	Suy hô hấp Cũng như ở các opiod khác, vài bệnh nhân có thể bị suy hô hấp đáng kể với DUROGESIC®, bệnh nhân phải được theo dõi sát những tác động này. Suy hô hấp có thể kéo dài sau khi gỡ bỏ miếng dán. Tần suất suy hô hấp gia tăng khi liều DUROGESIC® gia tăng. Xem thêm phần quá liều liên quan suy hô hấp. Thuốc tác động hệ thần kinh trung ương có thể gia tăng suy hô	**Suy hô hấp** ~~Cũng như ở các opiod khác, vài~~Một số bệnh nhân có thể bị suy hô hấp đáng kể ~~với DUROGESIC®, bệnh nhân~~khi dùng DUROGESIC; phải ~~được~~ theo dõi ~~sát~~bệnh nhân để phát hiện những tác ~~động~~dụng này. Suy hô hấp có thể vẫn kéo dài sau khi ~~gỡ~~loại bỏ miếng dán DUROGESIC.~~Tần suất~~ Tỷ lệ suy hô hấp gia tăng khi tăng liều ~~DUROGESIC® gia tăng. Xem thêm~~DUROGESIC (xem ~~phần quá~~*Quá liều* ~~liên quan suy hô hấp. Thuốc tác động~~). ~~hệ thần kinh trung ương có thể gia tăng suy hô~~

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	hấp (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*). *Bệnh phổi mạn tính* DUROGESIC® có thể có nhiều tác động ngoại ý nghiêm trọng trên những bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc bệnh lý phổi khác. Ở những bệnh nhân này, các thuốc opioid có thể làm giảm hô hấp và gia tăng trở lực đường thở. *Lệ thuộc thuốc và khả năng lạm dụng thuốc* Sự dung nạp và lệ thuộc thuốc về thể chất và tinh thần có thể xảy khi sử dụng opioid liều lặp lại. Nghiện thuốc do điều trị sau khi dùng opioid rất hiếm. Cũng như các opioid chủ vận khác fentanyl có thể bị lạm dụng. Việc lạm dụng hoặc cố ý sử dụng DUROGESIC® sai mục đích có thể gây quá liều và/hoặc tử vong. Những bệnh nhân có nguy cơ gia tăng lạm dụng opioid có thể được điều trị một cách thích	~~hấp (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác).*~~ **Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS), bao gồm rượu và thuốc giảm đau gây ngủ ức chế CNS** Dùng DUROGESIC cùng với các thuốc ức chế CNS, bao gồm rượu và các thuốc giảm đau gây ngủ ức chế CNS, có thể tăng các tác dụng không mong muốn của DUROGESIC; nên tránh sử dụng đồng thời (xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*). Nếu cần thiết dùng DUROGESIC với thuốc ức chế CNS trên lâm sàng, kê đơn liều thấp nhất và duy trì thời gian tối thiểu dùng hai thuốc, và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về dấu hiệu suy hô hấp và gây ngủ. **Bệnh phổi mạn tính** ~~DUROGESIC®~~DUROGESIC có thể ~~có nhiều~~ gây ra nhiều tác ~~động ngoại ý~~dụng bất lợi nghiêm trọng ~~trên những~~hơn ở bệnh nhân ~~có~~mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc các bệnh ~~lý~~ phổi khác. Ở những bệnh nhân này, ~~các thuốc~~ opioid có thể làm giảm hoạt động kiểm soát hô hấp và ~~gia~~ tăng ~~trở lực~~sức cản đường thở. ~~*Lệ*~~**Sự phụ thuộc thuốc và khả năng lạm dụng thuốc** Sự dung nạp ~~và lệ~~, sự phụ thuộc ~~thuốc~~ về thể chất và về tinh thần có thể ~~xảy khi sử dụng opioid liều lặp lại. Nghiện thuốc do điều trị sau~~xuất hiện khi dùng opioid ~~rất hiếm.~~ lặp lại. ~~Cũng như các opioid chủ vận khác f~~Fentanyl có thể bị lạm dụng~~.~~ ~~Việc lạm dụng~~ theo phương thức tương tự như khi dùng các chất chủ vận opioid khác. Lạm dụng hoặc cố ý ~~sử dụng DUROGESIC®~~ dùng sai ~~mục đích~~DUROGESIC có thể ~~gây~~dẫn đến quá liều và/hoặc tử vong. Bệnh nhân với tiền sử phụ thuộc thuốc/nghiện rượu có nhiều nguy cơ phụ thuộc và lạm dụng trị liệu

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	hợp với opioid dạng bào chế phóng thích có điều chỉnh. Tuy nhiên, các bệnh nhân này sẽ phải được giám sát các dấu hiệu của việc sử dụng sai mục đích, lạm dụng hay nghiện thuốc. *Tăng áp lực nội sọ* DUROGESIC® nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân có thể nghi ngờ có tác động ứ đọng CO_2 nội sọ, ví dụ những bệnh nhân có biểu hiện tăng áp lực nội sọ, suy giảm ý thức hoặc hôn mê. DUROGESIC® nên sử dụng thận trọng trên bệnh nhân có khối u não. *Bệnh tim* Fentanyl có thể gây chậm nhịp tim và do đó nên chỉ định thận trọng trên bệnh nhân loạn nhịp tim chậm. *Suy gan* Vì fentanyl được chuyển hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính ở gan, cho nên bệnh nhân suy gan có thể chậm thải trừ thuốc. Nếu bệnh nhân suy gan sử dụng DUROGESIC® thì nên được giám sát cẩn thận	opioid hơn. ~~Những bệnh~~Bệnh nhân có nguy cơ gia tăng lạm dụng opioid vẫn có thể được điều trị ~~một cách~~ thích hợp ~~với~~ bằng các chế phẩm opioid ~~dạng bào chế~~ phóng thích ~~có điều chỉnh.~~ biến đổi; ~~Tuy~~tuy nhiên, ~~các bệnh nhân này sẽ phải được~~cần giám sát các dấu hiệu ~~của việc sử dụng~~về dùng sai ~~mục đích~~, lạm dụng ~~hay~~, hoặc nghiện thuốc ở những bệnh nhân này. ~~*Tăng*~~**Bệnh lý thần kinh trung ương bao gồm tăng áp lực nội sọ** ~~DUROGESIC® nên được dùng thận~~Thận trọng ~~trên~~khi dùng DUROGESIC cho bệnh nhân có thể ~~nghi ngờ có~~nhạy cảm đặc biệt với các tác động ~~ứ đọng CO_2~~ nội sọ~~, ví dụ những bệnh nhân~~ do tăng CO_2 máu như người có biểu hiện tăng áp lực nội sọ, ~~suy~~ giảm ý thức, hoặc hôn mê. ~~DUROGESIC® nên sử dụng~~Nên dùng DUROGESIC cẩn thận ~~trọng trên~~ở bệnh nhân có ~~khối~~ u não. **Bệnh tim** Fentanyl có thể gây chậm nhịp tim và do đó ~~nên chỉ định~~sử dụng cẩn thận ~~trọng trên~~ở bệnh nhân có loạn nhịp tim chậm. **Hạ huyết áp** Opioid có thể gây hạ huyết áp, đặc biệt ở bệnh nhân có giảm thể tích máu cấp tính. Phải điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp tiềm ẩn, hạ huyết áp có triệu chứng và/hoặc giảm thể tích máu trước khi khởi đầu điều trị với miếng dán phóng thích qua da fentanyl. **Suy gan** ~~Vì f~~Fentanyl được chuyển hóa tại gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính ~~ở gan, cho~~ nên ~~bệnh nhân~~ suy gan có thể làm chậm thải trừ thuốc. Nếu bệnh nhân suy gan ~~sử dụng DUROGESIC® thì nên được giám sát~~dùng DUROGESIC, cẩn

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _UK SmPC 24May2018 _v1*
	dấu hiệu độc tính fentanyl và nên giảm liều DUROGESIC® nếu cần (xem thêm phần *Đặc tính dược động học*). *Suy thận* Dưới 10% fentanyl được bài tiết ở dạng không đổi qua thận và khác với morphin, có những chất chuyển hóa có hoạt tính chưa rõ được bài tiết qua thận. Nếu bệnh nhân suy thận dùng fentanyl, họ phải được quan sát cẩn thận dấu hiệu độc tính fentanyl và nếu cần thiết nên giảm liều fentanyl (xem phần *Đặc tính dược động học*). *Sốt/dán trên vùng ảnh hưởng bởi ngoại nhiệt* Mô hình dược động học gợi ý nồng độ fentanyl trong huyết thanh có thể gia tăng khoảng 1/3 nếu nhiệt độ da tăng đến 40^0C. Do đó, bệnh nhân bị sốt nên được giám sát các tác dụng phụ của opioid và nên điều chỉnh liều DUROGESIC® nếu cần. Sự phóng thích fentanyl có thể có khả năng tăng theo nhiệt độ và do đó có thể gây quá liều thậm chí tử vong. Thử nghiệm dược lâm sàng thực hiện trên người lớn khỏe mạnh cho thấy khi tăng nhiệt độ tại miếng dán DUROGESIC® sẽ làm tăng giá trị trung bình AUC của fentanyl lên đến 120% và C_{max} tăng trung bình 61%.	theo dõi bệnh nhân cẩn thận về các dấu hiệu độc tính của fentanyl và ~~nên~~ giảm liều DUROGESIC® nếu cần (xem ~~thêm phần~~ *Đặc tính dược động học*). **Suy thận** ~~Dưới 10%~~Dù giảm chức năng thận được cho không ảnh hưởng đến thải trừ fentanyl ~~được bài tiết ở dạng không đổi qua thận và khác với morphin,~~ đến mức độ có ~~những chất chuyển hóa có hoạt~~liên quan trên lâm sàng, vẫn cần thận trọng vì chưa đánh giá dược động học fentanyl ở quần thể bệnh nhân này (xem *Đặc tính* ~~chưa rõ được bài tiết qua thận~~*dược động học*). Nếu bệnh nhân suy thận dùng ~~fentanyl, họ phải được quan sát~~ DUROGESIC, theo dõi bệnh nhân cẩn thận về các dấu hiệu độc tính của fentanyl và ~~nếu cần thiết nên~~ giảm liều ~~fentanyl (xem phần *Đặc tính dược động học*~~nếu cần. Áp dụng thêm các điều hạn chế ở bệnh nhân suy thận chưa từng điều trị với opioid (xem *Liều dùng và cách dùng*). **Sốt/**~~*dán trên vùng ảnh hưởng bởi*~~ **sử dụng nguồn ngoại nhiệt** ~~Mô hình dược động học gợi ý nồng độ~~ Nồng độ fentanyl có thể tăng nếu nhiệt độ da gia tăng (xem *Đặc tính dược động học*). Do đó, nên theo dõi các tác dụng không mong muốn của opioid và điều chỉnh liều DUROGESIC nếu cần ở bệnh nhân bị sốt. Liều fentanyl ~~trong huyết thanh~~ từ hệ thống phóng thích có thể gia tăng ~~khoảng 1/3 nếu~~theo nhiệt độ ~~da tăng~~, dẫn đến ~~40^0C.~~ ~~Do đó, bệnh nhân bị sốt nên được giám sát các tác dụng phụ của opioid và nên điều chỉnh liều DUROGESIC® nếu cần. Sự phóng thích fentanyl có thể có~~ khả năng ~~tăng theo nhiệt độ và do đó có thể gây~~ quá liều ~~thậm chí~~và tử vong. ~~Thử nghiệm dược lâm sàng thực hiện trên người lớn khỏe mạnh cho thấy khi tăng nhiệt độ tại miếng dán DUROGESIC® sẽ làm tăng giá trị trung bình AUC của fentanyl lên đến 120% và C_{max} tăng trung bình 61%.~~

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	Nên khuyên tất cả bệnh nhân tránh để phần cơ thể có miếng dán tiếp xúc trực tiếp với nguồn nhiệt bên ngoài như miếng dán nóng, chăn điện, đệm nước nóng, đèn nhiệt, tắm nắng, chai nước nóng, tắm lâu trong nước nóng, xông hơi và bồn mát-xa nóng. ***Hội chứng serotonin*** Nên thận trọng khi dùng chung DUROGESIC® với các thuốc có ảnh hưởng lên hệ dẫn truyền thần kinh serotonin. Sự gia tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin có khả năng gây tử vong có thể xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc tác động lên hệ serotonin như các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs) và các thuốc ức chế tái hấp thu norepinephrine và Serotonin (SNRIs), hay với các thuốc làm giảm chuyển hóa serotonin (bao gồm các chất ức chế Monoamin Oxidase MAOIs). Điều này có thể xảy ra trong khoảng liều khuyến cáo. Hội chứng serotonin có thể bao gồm thay đổi tình trạng tâm thần (như kích động, ảo giác, hôn mê), thần kinh tự động không ổn định (như tim đập nhanh, huyết áp không ổn định, thân nhiệt cao), thần kinh cơ bất thường (như tăng phản xạ, mất phối hợp, cứng đờ), và/hoặc các triệu chứng đạ dày ruột (như buồn nôn, nôn, tiêu chảy). Nếu nghi ngờ có hội chứng serotonin, nên ngừng điều trị với DUROGESIC®.	Nên khuyên tất cả bệnh nhân tránh để ~~phần cơ thể có miếng~~vùng da dán DUROGESIC tiếp xúc trực tiếp với ~~các~~ nguồn nhiệt bên ngoài như miếng ~~dán nóng~~đệm sưởi, chăn điện, ~~đệm~~nệm nước nóng, đèn ~~nhiệt,~~ sưởi hoặc đèn làm nâu da, tắm nắng, chai nước nóng, tắm ~~lâu trong~~nóng kéo dài, xông hơi khô và tắm spa xoáy nước nóng~~, xông hơi và bồn mát-xa nóng~~. **Hội chứng serotonin** ~~Nên~~Cần thận trọng khi dùng ~~chung~~ DUROGESIC® cùng với các thuốc ~~có~~ ảnh hưởng lên các hệ thống dẫn truyền thần kinh thông qua serotonin~~.~~ (serotonergic). Sự ~~gia tăng nguy cơ~~ xuất hiện hội chứng serotonin ~~có khả năng gây tử vong~~đe dọa tính mạng có thể xảy ra khi ~~dùng đồng thời với~~sử dụng các ~~thuốc tác động lên hệ~~hoạt chất làm tăng nồng độ serotonin như các ~~thuốc~~chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin ~~chọn lọc (SSRIs~~(SSRI) và các ~~thuốc~~chất ức chế tái hấp thu kép serotonin - norepinephrine (SNRI) và ~~Serotonin (SNRIs), hay~~ với các ~~thuốc~~hoạt chất làm giảm chuyển hóa serotonin (bao gồm các chất ức chế ~~Monoamin~~Monoamine Oxidase ~~MAOIs). Điều~~ [MAOI]). Hội chứng này có thể xảy ra ~~trong khoảng~~khi dùng liều khuyến cáo. Hội chứng serotonin có thể bao gồm thay đổi ~~tình~~ trạng thái tâm thần (như kích động, ảo giác, hôn mê), rối loạn hệ thần kinh tự động ~~không ổn định~~ (như nhịp tim ~~đập~~ nhanh, huyết áp không ổn định, tăng thân nhiệt ~~cao),~~), bất thường thần kinh cơ ~~bất thường~~ (như tăng phản xạ, ~~mất~~rối loạn phối hợp~~,~~ vận động, co cứng ~~đờ~~), và/hoặc các triệu chứng ~~dạ dày ruột~~tiêu hóa (như buồn nôn, nôn, tiêu chảy).

Tương Tác Thuốc

Tương tác với các thuốc ức chế CYP3A4:

Sử dụng đồng thời DUROGESIC® với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) (như ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin, nelfinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem và amiodaron) có thể gây tăng nồng độ fentanyl trong huyết tương do đó có thể gây tăng hoặc kéo dài cả hiệu quả điều trị và tác dụng phụ và có thể gây suy hô hấp nặng. Trong trường hợp này, cần chăm sóc và giám sát bệnh nhân một cách đặc biệt. Do đó không nên sử dụng đồng thời miếng dán thấm qua da fentanyl và những thuốc ức chế CYP3A4 ngoại trừ bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Đặc biệt nên được theo dõi dấu hiệu suy hô hấp và điều chỉnh liều nếu được đảm bảo.

~~Nếu~~ Phải ngừng DUROGESIC nếu nghi ngờ có hội chứng serotonin~~, nên ngừng điều trị với DUROGESIC®~~.

~~*Tương Tác Thuốc*~~**Tương tác với các thuốc khác**

Các thuốc ức chế CYP3A4:

~~Sử dụng đồng thời DUROGESIC® với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) (như ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin, nelfinavir, nefazodon, verapamil, diltiazem và amiodaron) có thể gây tăng nồng độ fentanyl trong huyết tương do đó có thể gây tăng hoặc kéo dài cả hiệu quả điều trị và tác dụng phụ và có thể gây suy hô hấp nặng. Trong trường hợp này, cần chăm sóc và giám sát bệnh nhân một cách đặc biệt. Do đó không nên sử dụng đồng thời miếng dán thẩm qua da fentanyl và những thuốc ức chế CYP3A4 ngoại trừ bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ. Đặc biệt nên được theo dõi dấu hiệu suy hô hấp và điều chỉnh liều nếu được đảm bảo.~~

Sử dụng đồng thời DUROGESIC với thuốc ức chế cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) có thể làm tăng nồng độ fentanyl trong huyết tương, từ đó có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị lẫn tác dụng bất lợi và có thể gây suy hô hấp nghiêm trọng. Do đó, không khuyến cáo sử dụng DUROGESIC cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ gia tăng các tác dụng bất lợi. Thông thường, sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế CYP3A4, bệnh nhân nên chờ 2 ngày trước khi dùng miếng dán DUROGESIC đầu tiên. Tuy nhiên, giai đoạn chờ này có thể phải lâu hơn do thời gian ức chế của các thuốc khác nhau và một số thuốc ức chế CYP3A4 có thời gian bán thải kéo dài, như amiodarone, hoặc một số thuốc ức chế phụ thuộc thời gian sử dụng như erythromycin, idelalisib, nicardipine và ritonavir. Do đó, phải tham khảo thông tin sản phẩm của thuốc ức chế CYP3A4 để biết thời gian bán thải và thời gian kéo dài tác dụng ức chế trước khi dùng miếng dán DUROGESIC đầu tiên. Bệnh nhân đang điều trị với DUROGESIC nên đợi ít nhất 1 tuần sau khi gỡ bỏ miếng dán

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
		cuối cùng trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế CYP3A4. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời DUROGESIC với thuốc ức chế CYP3A4, phải bảo đảm giám sát chặt chẽ các dấu hiệu hoặc triệu chứng do tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi của fentanyl (đặc biệt là suy hô hấp) và liều DUROGESIC phải giảm hoặc tạm ngừng nếu thật sự cần thiết (xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).
	Tiếp xúc ngoài ý muốn do bị miếng dán dính qua Miếng dán fentanyl có thể vô tình bị dính qua phần da của người không dán miếng dán (đặc biệt là trẻ em) khi ngủ chung giường hay có tiếp xúc cơ thể gần gũi với người đang dán DUROGESIC®, điều này có thể dẫn đến quá liều cho người không dán miếng dán. Lúc này, nên gỡ bỏ miếng dán bị dính qua ngay lập tức ra khỏi da của người không dán miếng dán (xem phần *Quá liều*).	~~*Tiếp xúc ngoài ý muốn do bị miếng dán dính qua*~~**Vô tình tiếp xúc do miếng dán dịch chuyển** Khi m~~M~~iếng dán fentanyl ~~có thể~~ vô tình ~~bị~~ dính ~~qua phần~~sang da của một người khác không ~~dán~~dùng miếng dán (đặc biệt là trẻ em) ~~khi ngủ~~do nằm chung giường ~~hay có~~hoặc tiếp xúc ~~cơ thể~~ gần gũi với ~~người~~đối tượng đang dùng miếng dán ~~DUROGESIC®, điều này~~, có thể ~~dẫn đến~~xảy ra tình trạng quá liều ~~-~~opioid ~~cho~~ ở người không ~~dán~~dùng miếng dán~~. Lúc~~ này~~, nên gỡ bỏ~~. Nên khuyên bệnh nhân nếu xảy ra sự cố miếng dán ~~bị dính qua ngay~~dịch chuyển tình cờ như vậy, phải lập tức ~~ra~~ gỡ bỏ miếng dán khỏi da của người không ~~dán~~dùng miếng dán (xem ~~phần~~ *Quá liều*).
	Sử dụng trên người cao tuổi Dữ liệu từ các nghiên cứu với fentanyl gợi ý rằng bệnh nhân cao tuổi có thể giảm độ thanh thải, thời gian bán hủy dài và những bệnh nhân này có thể nhạy cảm với thuốc hơn người trẻ. Người cao tuổi dùng DUROGESIC® nên được giám sát cẩn thận các dấu hiệu nhiễm độc fentanyl và nếu cần thiết thì giảm liều (xem phần *Đặc tính dược động học*).	**Sử dụng** ~~*trên người*~~**ở bệnh nhân cao tuổi** Dữ liệu từ các nghiên cứu ~~với~~dùng fentanyl ~~gợi ý rằng~~tiêm tĩnh mạch cho thấy bệnh nhân cao tuổi có thể giảm độ thanh thải, kéo dài thời gian bán ~~hủy~~thải ~~dài~~, và ~~những bệnh nhân này có thể~~ nhạy cảm hơn với ~~thuốc~~hoạt chất ~~hơn người~~so với bệnh nhân trẻ~~. Người~~ tuổi. Nếu bệnh nhân cao tuổi dùng ~~DUROGESIC®~~DUROGESIC, nên ~~được giám sát~~theo dõi bệnh nhân cẩn thận về các dấu hiệu ~~nhiễm~~ độc tính của fentanyl và giảm liều nếu cần ~~thiết thì giảm liều~~ (xem ~~phần~~ *Đặc tính dược động học*).

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	Đường tiêu hóa Opioid gây tăng trương lực cơ và giảm co thắt đẩy tới của cơ trơn đường tiêu hóa. Việc này gây kéo dài thời gian chuyển vận trên đường tiêu hóa, có thể gây táo bón do fentanyl. Nên khuyên bệnh nhân dùng kèm biện pháp phòng ngừa táo bón và nên xem xét sử dụng thuốc nhuận tràng. Cần lưu ý đặc biệt cho bệnh nhân bị táo bón mạn tính. Nếu bệnh nhân bị hay nghi ngờ bị tắc ruột do liệt ruột nên ngưng sử dụng DUROGESIC®.	**Đường tiêu hóa** ~~Opioid gây~~ Opioid làm tăng trương lực ~~cơ~~ và làm giảm ~~co thắt~~nhu động đẩy ~~tới~~ của cơ trơn đường tiêu hóa. ~~Việc này gây~~Hậu quả kéo dài thời gian vận chuyển ~~vận trên~~thức ăn qua đường tiêu hóa~~,~~ có thể là nguyên nhân gây tác dụng táo bón ~~do~~của fentanyl. Nên khuyên bệnh nhân ~~dùng kèm~~các biện pháp phòng ngừa táo bón và ~~nên~~ xem xét sử dụng thuốc nhuận tràng để dự phòng. Cần ~~lưu ý đặc biệt~~ thận trọng hơn khi dùng miếng dán cho bệnh nhân bị táo bón mạn tính. ~~Nếu bệnh nhân bị hay~~Ngừng dùng DUROGESIC nếu xuất hiện hoặc nghi ngờ bị tắc ruột do liệt ruột ~~nên ngưng sử dụng DUROGESIC®~~. **Bệnh nhân có bệnh nhược cơ** Có thể xảy ra các phản ứng rung giật cơ không phải động kinh. Cần thận trọng khi dùng thuốc này cho bệnh nhân có bệnh nhược cơ. **Sử dụng đồng thời với thuốc có tác dụng hỗn hợp chủ vận/đối kháng opioid** Không khuyến cáo sử dụng cùng lúc với buprenorphine, nalbuphine hoặc pentazocine (xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).
	Sử dụng ở trẻ em DUROGESIC® chưa được nghiên cứu ở trẻ dưới 2 tuổi. Chỉ nên dùng DUROGESIC® cho trẻ từ 2 tuổi trở lên có khả năng dung nạp opioid (Xem phần *Liều dùng và cách dùng*). Để bảo vệ trẻ tránh việc nuốt thuốc do vô ý, nên thận trọng khi chọn nơi dán DUROGESIC® (xem phần *Liều*	~~*Sử dụng ở*~~ **T~~t~~rẻ em** Không dùng DUROGESIC cho bệnh nhân nhi chưa từng sử dụng opioid (xem *Liều dùng và cách dùng*). Có thể xảy ra giảm thông khí nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng bất kể liều dùng của miếng dán phóng thích qua da DUROGESIC. DUROGESIC® chưa được nghiên cứu trên~~ở~~ trẻ dưới 2 tuổi. Chỉ nên dùng DUROGESIC® cho trẻ từ 2 tuổi trở lên có ~~khả năng~~ dung nạp opioid (~~Xem~~xem ~~phần~~ *Liều dùng và cách dùng*).

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	dùng và cách dùng) và phải theo dõi miếng dán chặt chẽ.	Để ~~bảo vệ trẻ tránh~~đề phòng ~~việc~~ trẻ vô tình nuốt ~~thuốc do vô ý, nên~~miếng dán, hãy thận trọng khi chọn ~~nơi~~vị trí dán ~~DUROGESIC®~~DUROGESIC (xem ~~phần~~ *Liều dùng và cách dùng*~~)~~ và ~~phải~~*Thận trọng đặc biệt về hủy bỏ sản phẩm và xử lý khác*) và theo dõi ~~miếng dán~~ chặt chẽ độ bám dính của miếng dán.
TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC	Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương bao gồm: opioid, giải lo âu, thuốc ngủ, gây mê toàn thân, phenothiazine, thuốc an thần, dãn cơ vân, kháng histamin gây ngủ và đồ uống có rượu có thể tăng thêm tác động ức chế: giảm thông khí, hạ huyết áp và ngủ sâu, hôn mê hoặc tử vong có thể xảy ra. Do đó, việc sử dụng bất kỳ các thuốc này phối hợp với DUROGESIC® cần phải chăm sóc và giám sát đặc biệt. Fentanyl, thuốc có độ thanh thải cao, được chuyển hóa nhanh và hoàn toàn chủ yếu bởi CYP 3A4. Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 với miếng dán fentanyl có thể gia tăng nồng độ fentanyl trong huyết tương, điều này có thể làm gia tăng hoặc kéo dài cả tác động điều trị và tác dụng phụ và có thể gây suy hô hấp trầm trọng. Đối với tình trạng này, cần chăm sóc và giám sát đặc biệt . Không nên sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP 3A4 và DUROGESIC®, trừ khi bệnh	*(Thay toàn bộ nội dung đã được phê duyệt bằng nội dung mới như sau)* **Các tương tác liên quan dược lực học** ***Các thuốc tác dụng lên trung ương/thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS) bao gồm rượu và thuốc giảm gây ngủ đau ức chế CNS*** Sử dụng đồng thời DUROGESIC với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác (bao gồm benzodiazepine và thuốc an thần/thuốc ngủ khác, opioid, thuốc gây mê nói chung, phenothiazine, thuốc chống lo âu, thuốc kháng histamine gây ngủ, rượu và các thuốc giảm đau gây ngủ ức chế CNS) và các thuốc giãn cơ có thể gây tăng không tương xứng tác dụng ức chế CNS như suy hô hấp, hạ huyết áp, ngủ sâu, hôn mê hoặc tử vong. Do đó, cần chăm sóc đặc biệt và theo dõi bệnh nhân khi sử dụng bất kỳ các thuốc này cùng với DUROGESIC. ***Các thuốc ức chế Monoamine Oxidase (MAOI)*** Không khuyến cáo dùng DUROGESIC ở bệnh nhân cần dùng MAOI đồng thời. Đã có báo cáo về những tương tác nặng và không thể đoán trước với MAOI, bao gồm hiệp đồng các tác dụng của opioid hoặc hiệp đồng các tác dụng của serotonin. Do đó, không nên dùng DUROGESIC trong vòng 14 ngày sau khi ngừng điều trị MAOI.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	nhân được giám sát chặt chẽ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng*). Việc sử dụng đồng thời với các chất kích thích CYP3A4 (như rifampicin, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) có thể làm giảm nồng độ fentanyl trong huyết tương và làm giảm hiệu quả điều trị. Điều này có thể cần phải điều chỉnh liều fentanyl dán. Sau khi ngưng sử dụng các chất kích thích CYP3A4, tác động của các chất kích thích giảm dần và nồng độ fentanyl trong huyết tương có thể bị tăng lên, điều này có thể gây tăng hay kéo dài cả hiệu quả điều trị lẫn tác dụng ngoại ý và có thể dẫn đến suy hô hấp trầm trọng. Trong trường hợp này, cần theo dõi và chỉnh liều một cách cẩn thận. *Các thuốc ức chế Monoamin Oxidase (MAOIs)* Không nên sử dụng DUROGESIC® đồng thời với MAOI. Những tương tác với các thuốc MAOI có thể rất nguy hiểm và không lường trước được liên quan đến tác động kiểu opiat hoặc kiểu serotonin đã được báo cáo. Do đó nên ngừng sử dụng MAOI ít nhất 14 ngày trước khi sử dụng DUROGESIC®. *Thuốc tác động lên hệ serotonin* Việc sử dụng fentanyl đồng thời với một thuốc tác động lên hệ serotonin, như thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI), hay thuốc ức chế tái hấp thu serotonin norepinephrin (SNRI) hay thuốc ức chế men monoamin oxidase (MAOI), có thể gây tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng serotonin, một tình trạng có nguy cơ đe dọa tính mạng.	***Các thuốc làm tăng nồng độ serotonin (serotonergic)*** Có thể tăng nguy cơ mắc hội chứng serotonin, một tình trạng bệnh lý có khả năng đe dọa tính mạng, khi dùng fentanyl cùng với các thuốc serotonergic như thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) hoặc thuốc ức chế tái hấp thu kép serotonin-norepinephrine (SNRI) hoặc thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOI). ***Sử dụng cùng với thuốc có tác dụng hỗn hợp chủ vận/đối kháng opioid*** Không khuyến cáo dùng DUROGESIC cùng với buprenorphine, nalbuphine hoặc pentazocine. Các thuốc này có ái lực cao với các thụ thể opioid với hoạt tính nội tại tương đối thấp và do đó ngăn cản một phần tác dụng giảm đau của fentanyl và có thể gây các triệu chứng cai thuốc ở bệnh nhân phụ thuộc opioid (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). **Tương tác liên quan đến dược động học** ***Thuốc ức chế cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)*** Fentanyl, là một hoạt chất có độ thanh thải cao, được chuyển hóa nhanh và nhiều, chủ yếu bởi CYP3A4. Dùng DUROGESIC cùng với các thuốc ức chế cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) có thể dẫn đến tăng nồng độ fentanyl trong huyết tương, điều này có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi, và có thể gây suy hô hấp nghiêm trọng. Mức độ tương tác với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 được dự kiến lớn hơn nhiều so với các thuốc ức chế yếu hoặc trung bình CYP3A4. Đã có các trường hợp báo cáo suy hô hấp nghiêm trọng sau khi dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 với miếng dán phóng thích qua da fentanyl, trong đó có một trường hợp tử vong sau khi dùng chung với một thuốc ức chế trung bình CYP3A4. Không

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
		khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 với DUROGESIC, trừ khi bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). Ví dụ về các hoạt chất có thể làm tăng nồng độ fentanyl bao gồm: amiodarone, cimetidine, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, ritonavir, verapamil và voriconazole (danh sách này không đầy đủ). Sau khi dùng các thuốc ức chế yếu, trung bình hoặc mạnh CYP3A4 cùng với fentanyl tiêm tĩnh mạch trong thời gian ngắn, độ thanh thải fentanyl thường giảm ≤ 25%, tuy nhiên với ritonavir (một thuốc ức chế mạnh CYP3A4), độ thanh thải fentanyl giảm trung bình 67%. Chưa biết rõ mức độ tương tác của các thuốc ức chế CYP3A4 với miếng dán phóng thích qua da fentanyl trong thời gian dài, nhưng tương tác này có thể lớn hơn so với tiêm tĩnh mạch trong thời gian ngắn. ***Các thuốc cảm ứng cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)*** Sử dụng đồng thời miếng dán phóng thích qua da fentanyl với các thuốc cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ fentanyl trong huyết tương và làm giảm tác dụng điều trị. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 với DUROGESIC. Có thể phải tăng liều DUROGESIC hoặc chuyển sang dùng một hoạt chất giảm đau khác. Phải bảo đảm giảm liều fentanyl và theo dõi cẩn thận trong trường hợp dự kiến ngừng điều trị đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A4. Các tác dụng này của thuốc cảm ứng giảm dần và có thể dẫn đến tăng nồng độ fentanyl trong huyết tương, điều này làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị lẫn tác dụng bất lợi và có thể gây suy hô hấp nghiêm trọng. Phải tiếp tục theo dõi chặt chẽ cho tới khi đạt được hiệu quả ổn định của thuốc. Ví dụ về hoạt chất có thể làm giảm nồng độ fentanyl trong huyết

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
		tương bao gồm: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin và rifampicin (danh sách này không đầy đủ). **Trẻ em** Các nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.
KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ	**PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ** **Phụ nữ có thai** Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy có một số độc tính lên khả năng sinh sản (xem phần *Dữ liệu tiền lâm sàng*). Nguy cơ đối với người chưa được biết, mặc dù sử dụng fentanyl như là một thuốc gây mê đường tĩnh mạch cho phụ nữ mang thai giai đoạn sớm, thì fentanyl có thể qua nhau thai. Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh được ghi nhận ở một số trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc DUROGESIC® trong một thời gian dài lúc mang thai. DUROGESIC® không nên dùng trong thời kỳ có thai trừ khi thật sự cần thiết. Việc sử dụng DUROGESIC® trong lúc sinh không được khuyến cáo vì DUROGESIC® không có chỉ định cho giảm đau cấp tính hay đau hậu phẫu (xem *Cảnh báo và thận trọng*). Hơn nữa, bởi vì fentanyl đi qua được hàng rào nhau thai và có thể gây suy hô hấp cho trẻ sơ sinh.	**KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ** **Phụ nữ có thai** Không có ~~đủ~~ dữ liệu đầy đủ về ~~việc~~ sử dụng ~~thuốc~~DUROGESIC ở phụ nữ có thai. ~~Những~~Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy ~~có~~ một số độc tính ~~lên~~trên khả năng sinh sản (xem ~~phần~~ *Dữ liệu an toàn phi~~tiền~~ lâm sàng*). Chưa rõ ~~N~~nguy cơ tiềm ẩn đối với người ~~chưa được biết~~, mặc dù ~~sử dụng~~nhận thấy fentanyl ~~như là một thuốc~~đã đi qua nhau thai khi dùng để gây mê đường tĩnh mạch ~~cho~~ở phụ nữ ~~mang thai giai đoạn sớm, thì fentanyl có thể qua nhau thai~~có thai. ~~Hội~~Đã có báo cáo về hội chứng cai ~~thuốc~~thuốc ở trẻ sơ sinh ~~được ghi nhận ở một số trẻ sơ sinh có~~ khi người mẹ ~~sử dụng thuốc DUROGESIC®~~ dùng DUROGESIC lâu dài trong ~~một thời gian dài lúc mang~~ thai kỳ. ~~DUROGESIC® không~~Không nên dùng DUROGESIC trong ~~thời kỳ có~~lúc mang thai trừ khi thật sự cần thiết. ~~Việc sử dụng DUROGESIC® trong lúc sinh không được~~Không khuyến cáo ~~vì DUROGESIC® không có chỉ định cho giảm~~ dùng DUROGESIC trong giai đoạn sinh con vì thuốc này không được dùng để điều trị đau cấp tính hay đau ~~hậu~~sau phẫu thuật (xem ~~*Cảnh báo và thận trọng*~~).*Chống chỉ định*). Hơn nữa, ~~bởi~~ vì fentanyl đi qua ~~được hàng rào~~ nhau thai ~~và~~, sử dụng DUROGESIC trong khi sinh con có thể ~~gây~~dẫn đến suy hô hấp ~~cho~~ở trẻ sơ sinh.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	Phụ nữ cho con bú Fentanyl được bài tiết qua sữa mẹ và có thể gây an thần/suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Do đó không nên sử dụng DUROGESIC® cho các bà mẹ cho con bú.	**Phụ nữ cho con bú** Fentanyl được bài tiết ~~qua~~vào sữa mẹ và có thể gây ~~an thần~~ngủ/suy hô hấp ở trẻ ~~sơ sinh~~bú sữa mẹ. Do đó ~~không~~, nên ~~sử dụng DUROGESIC® cho~~ngừng cho con bú sữa mẹ trong thời gian điều trị với DUROGESIC và ít nhất trong 72 giờ sau khi gỡ bỏ miếng đán. **Khả năng sinh sản** Không có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của fentanyl lên khả năng sinh sản. Một số nghiên cứu trên chuột cống đã phát hiện giảm khả năng sinh sản và tăng tỷ lệ tử vong của phôi thai ở liều gây độc cho chuột mẹ (xem *Dữ liệu an toàn phi lâm sàng*).
ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC	**ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC** DUROGESIC® có thể gây ra ảnh hưởng khả năng về tâm thần hoặc thể lực để thực hiện các hoạt động nguy hiểm, ví dụ: lái xe hoặc vận hành máy móc.	**ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN~~TRÊN~~ KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC** DUROGESIC có thể làm giảm năng lực tinh thần và/hoặc thể chất cần để thực hiện các công việc có thể nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy móc. Thuốc này có thể làm giảm chức năng nhận thức và ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn của bệnh nhân. Khi kê đơn thuốc này, nên báo cho bệnh nhân biết rằng: • Thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe • Không được lái xe cho đến khi biết rõ thuốc ảnh hưởng đến bệnh nhân như thế nào • Lái xe trong khi đang chịu sự tác động của thuốc là vi phạm luật lệ • Tuy nhiên, sẽ không được xem là vi phạm luật lệ (được gọi là "bảo vệ theo luật") nếu:

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _UK SmPC 24May2018 _v1*
		○ Thuốc đã được kê đơn để điều trị một vấn đề về y tế hoặc nha khoa và ○ Thuốc được dùng theo hướng dẫn của bác sỹ kê đơn và hướng dẫn trong thông tin cung cấp cùng với thuốc và ○ Thuốc không ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn của bệnh nhân. ~~DUROGESIC® có thể gây ra ảnh hưởng khả năng về tâm thần hoặc thể lực để thực hiện các hoạt động nguy hiểm, ví dụ: lái xe hoặc vận hành máy móc.~~
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN	*Xin xem phụ lục 2a đính kèm* (Xin được trình bày dưới dạng không kẻ bảng so sánh để giữ nguyên định dạng của bảng biểu khi so sánh)	*Xin xem phụ lục 2b đính kèm* (Xin được trình bày dưới dạng không kẻ bảng so sánh để giữ nguyên định dạng của bảng biểu khi so sánh)
QUÁ LIỀU	*Triệu chứng* Biểu hiện quá liều fentanyl là những sự gia tăng của các tác động dược lý nghiêm trọng nhất là suy hô hấp. *Điều trị* Để điều trị suy hô hấp, các biện pháp đối phó tức thì bao gồm gỡ bỏ miếng dán DUROGESIC®, đánh thức bệnh nhân bằng gọi hay lay bệnh nhân. Sau đó có thể chỉ định thuốc đối vận opioid đặc hiệu, ví dụ: naloxon. Suy hô hấp sau khi quá liều có thể lâu hơn thời gian tác động của thuốc đối vận. Khoảng cách giữa các liều của thuốc đối vận tiêm tĩnh mạch nên lựa chọn cẩn thận bởi vì sự tái gây ngủ có khả năng xảy ra sau khi đã gỡ bỏ miếng dán. Chỉ định lặp lại và truyền naloxon liên tục	~~*Triệu*~~**Các triệu chứng và dấu hiệu** ~~Biểu~~Các biểu hiện của quá liều fentanyl là ~~những sự~~ gia tăng ~~của~~ các tác ~~động~~dụng dược lý của thuốc, tác dụng nghiêm trọng nhất là suy hô hấp. **Điều trị** Để ~~điều trị~~ xử trí tác dụng suy hô hấp, các biện pháp đối phó tức thì bao gồm gỡ bỏ miếng dán ~~DUROGESIC®~~,DUROGESIC và đánh thức bệnh nhân bằng cách gọi hay lay bệnh nhân. Sau đó, có thể ~~chỉ định thuốc~~dùng một chất đối ~~vận~~kháng opioid đặc hiệu như ~~, ví dụ:~~ naloxone. Suy hô hấp sau khi dùng thuốc quá liều có thể kéo dài ~~lâu~~ hơn thời gian tác ~~động~~dụng của thuốc đối ~~vận.~~ kháng opioid. Nên lựa chọn cẩn thận ~~K~~khoảng cách giữa các liều ~~của~~ thuốc đối ~~vận~~kháng tiêm tĩnh mạch ~~nên lựa chọn cẩn thận bởi~~ vì ~~sự tái gây ngủ có~~ khả năng ngủ mê trở lại có thể xảy ra sau khi đã gỡ bỏ miếng dán~~. Chỉ định lặp lại và truyền naloxon liên tục~~ ; có

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	có thể cần thiết. Tác động ngược của thuốc gây nghiện có thể gây khởi phát cơn đau cấp và phóng thích catecholamin. Nếu tình trạng lâm sàng được bảo đảm, nên thiết lập và duy trì mở đường thông khí, có thể bằng dường thông khí họng miệng hoặc ống thông nội khí quản, chỉ định oxy và trợ giúp hoặc kiểm soát hô hấp, khi thích hợp. Duy trì nhiệt độ cơ thể và cung cấp dịch đầy đủ. Nếu xảy ra hạ huyết áp trầm trọng hoặc trường diễn, nên xem xét tình trạng giảm thể tích tuần hoàn và tình trạng này nên được điều trị bằng liệu pháp truyền dịch thích hợp.	thể cần ~~thiết. Tác động ngược của thuốc gây nghiện có~~ lặp lại liều naloxone hoặc truyền tĩnh mạch liên tục naloxone. Đối kháng tác dụng giảm đau gây ngủ có thể gây khởi phát cơn đau cấp tính và giải phóng ~~thích~~ các catecholamine. Nếu tình trạng lâm sàng ~~được bảo đảm, nên~~ yêu cầu, phải thiết lập và duy trì ~~mở~~một đường thở thông ~~khí~~thoáng, có thể ~~bằng~~đặt ống thở đường ~~thông khí họng~~mũi miệng hoặc ống ~~thông~~ nội khí quản, ~~chỉ định~~ và nên cung cấp oxy và hỗ trợ ~~giúp~~hô hấp hoặc kiểm soát hô hấp, khi thích hợp. ~~Duy~~Cần duy trì thân nhiệt ~~độ cơ thể~~ và cung cấp dịch đầy đủ. Nếu ~~xảy ra~~ hạ huyết áp ~~trầm trọng~~nặng hoặc ~~trường diễn~~dai dẳng, nên ~~xem xét tình trạng~~lưu ý đến giảm thể tích ~~tuần hoàn~~máu và điều trị tình trạng này ~~nên được điều trị~~ bằng ~~liệu pháp~~cách truyền dịch thích hợp.
ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC	Nhóm thuốc: opioid, dẫn chất của phenylpiperidin, mã ATC: N02AB03 Fentanyl là thuốc giảm đau nhóm opioid, tác động chủ yếu trên thụ thể μ-opioid. Tác động điều trị chủ yếu là giảm đau và gây ngủ. Nồng độ tối thiểu fentanyl trong huyết thanh cho hiệu quả giảm đau trên bệnh nhân chưa dùng opioid bao giờ từ 0,3-1,5 ng/mL. Tác dụng phụ gia tăng thường ở nồng độ thuốc > 2 ng/mL. Cả hai nồng độ hiệu quả tối thiểu và nồng độ gây độc tính gia tăng cùng với độ dung nạp thuốc gia tăng. Tỷ lệ gia tăng độ dung nạp thuốc thay đổi nhiều giữa các cá thể.	Nhóm ~~thuốc~~dược lý điều trị: Thuốc giảm đau, nhóm ~~o~~opioid:~~,~~ các dẫn ~~chất~~ xuất của phenylpiperidine, mã ATC: N02AB03 **Cơ chế tác dụng** Fentanyl là thuốc giảm đau nhóm opioid, tác động chủ yếu ~~trên~~ lên thụ thể μ của -opioid. Tác ~~động~~ dụng điều trị ~~chủ yếu~~chính là giảm đau và gây ngủ. ~~Nồng độ tối thiểu fentanyl trong huyết thanh cho hiệu quả giảm đau trên bệnh nhân chưa dùng opioid bao giờ từ 0,3-1,5 ng/mL. Tác dụng phụ gia tăng thường ở nồng độ thuốc > 2 ng/mL. Cả hai nồng độ hiệu quả tối thiểu và nồng độ gây độc tính gia tăng cùng với độ dung nạp thuốc gia tăng. Tỷ lệ gia tăng độ dung nạp thuốc thay đổi nhiều giữa các cá thể.~~ **Trẻ em**

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
		Tính an toàn của DUROGESIC được đánh giá trong 3 nghiên cứu nhãn mở trên 289 đối tượng trẻ em từ 2 đến hết 17 tuổi bị đau mạn tính. Tám mươi trẻ có độ tuổi từ 2 đến hết 6 tuổi. Trong 289 đối tượng tham gia vào 3 nghiên cứu này, 110 trẻ khởi đầu điều trị DUROGESIC 12 mcg/giờ. Trong 110 trẻ này, 23 trẻ (20,9%) trước đó đã dùng liều tương đương morphine uống < 30 mg/ngày, 66 trẻ (60,0%) đã dùng liều tương đương morphine uống 30 đến 44 mg/ngày, và 12 trẻ (10,9%) đã dùng liều tương đương morphine uống ít nhất 45 mg/ngày (không có dữ liệu ở 9 đối tượng [8,2%]). Liều khởi đầu ≥ 25 mcg/giờ được sử dụng cho 179 đối tượng còn lại, 174 trẻ (97,2%) trong số đó đã dùng liều tương đương morphine uống ít nhất 45 mg/ngày. Trong 5 đối tượng còn lại có liều khởi đầu ít nhất là 25 mcg/giờ, liều opioid dùng trước đó tương đương liều morphine uống < 45 mg/ngày, 1 trẻ (0,6%) trước đây đã dùng liều tương đương morphine uống < 30 mg/ngày và 4 trẻ (2,2%) đã được dùng liều tương đương morphine uống 30 đến 44 mg/ngày (xem *Tác dụng không mong muốn*).
ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC	*Hấp thu:* DUROGESIC® cung cấp fentanyl toàn cơ thể liên tục trong suốt thời gian dán 72 giờ. Fentanyl được phóng thích ở tốc độ tương đối hằng định. Nhờ sự chênh lệch nồng độ của fentanyl giữa miếng dán và nồng độ thấp hơn trong da tạo ra sự phóng thích thuốc. Sau khi bắt đầu dán DUROGESIC®, nồng độ fentanyl trong huyết thanh gia tăng dần dần, nồng độ tăng dần trong khoảng 12 đến 24 giờ và duy trì tương đối hằng định ở khoảng thời gian còn lại trong thời gian dán 72 giờ. Nồng độ fentanyl trong huyết thanh tỉ lệ với kích thước miếng dán DUROGESIC®. Cho đến giờ 72 của miếng dán thứ 2, nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt đến trạng thái hằng định, và sẽ	**Hấp thu** DUROGESIC® cung cấp hệ thống phóng thích fentanyl ~~toàn~~vào cơ thể liên tục trong suốt ~~thời gian dán~~ 72 giờ dùng miếng dán. ~~Fentanyl được phóng thích ở~~ Sau khi dán DUROGESIC, vùng da nằm dưới hệ thống sẽ hấp thu fentanyl, và fentanyl được đọng lại tại một kho dự trữ ở các lớp thượng bì. Sau đó fentanyl được phóng thích vào hệ tuần hoàn. Màng nền polymer và sự khuyếch tán fentanyl qua các lớp da bảo đảm tốc độ phóng thích thuốc tương đối hằng định. ~~Nhờ sự~~Sự chênh lệch nồng độ ~~của fentanyl~~có sẵn giữa ~~miếng dán~~hệ thống phóng thích thuốc và nồng độ thấp hơn trong da ~~tạo ra~~dẫn đến sự phóng thích thuốc. Sinh khả dụng trung bình của fentanyl sau khi dán miếng dán phóng thích qua da là 92%.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	duy trì mức hằng định này trong suốt các lần dán kế tiếp với miếng dán cùng kích thước. Mô hình dược động học gợi ý nồng độ fentanyl trong huyết thanh có thể tăng lên 14% (dao động khoảng 0-26%) nếu một miếng dán mới được sử dụng tiếp theo sau 24 giờ thay vì sau 72 giờ theo khuyến cáo.	Sau khi ~~bắt~~dán miếng DUROGESIC đầu tiên ~~dán DUROGESIC®~~, nồng độ fentanyl trong huyết thanh ~~gia~~ tăng dần ~~dần, nồng độ tăng dần trong khoảng~~ , thường đạt mức ổn định sau 12 ~~đến~~và 24 giờ và duy trì ~~tương đối~~sự hằng định ~~ở~~ tương đối này trong khoảng thời gian còn lại ~~trong thời gian dán~~ của 72 giờ dùng miếng dán. Vào cuối thời gian 72 giờ của miếng dán thứ hai, nồng độ trong huyết thanh đạt trạng thái ổn định và vẫn duy trì trong suốt các lần dán kế tiếp với miếng dán có cùng kích thước. Do sự tích lũy, giá trị AUC và C_{max} trong khoảng thời gian dùng thuốc ở trạng thái ổn định sẽ cao hơn xấp xỉ 40% so với chỉ dùng miếng dán một lần duy nhất. Bệnh nhân đạt và duy trì nồng độ huyết thanh ở trạng thái ổn định được xác định bởi sự khác biệt của mỗi cá thể về độ thẩm thấu qua da và độ thanh thải fentanyl khỏi cơ thể. Đã quan sát thấy sự biến thiên lớn về nồng độ thuốc trong huyết tương giữa các cá thể. ~~Nồng độ fentanyl trong huyết thanh tỉ lệ với kích thước miếng dán DUROGESIC®.~~ ~~Cho đến giờ 72 của miếng dán thứ 2, nồng độ thuốc trong huyết thanh đạt đến trạng thái hằng định, và sẽ duy trì mức hằng định này trong suốt các lần dán kế tiếp với miếng dán cùng kích thước.~~ ~~Mô~~Một mô hình dược động học đã gợi ý nồng độ fentanyl trong huyết ~~thanh~~tương có thể tăng ~~lên~~đến 14% (~~dao động~~trong khoảng 0-26%) nếu một miếng dán mới được ~~sử~~dùng ~~dụng tiếp theo~~ sau 24 giờ ~~thay vì~~chứ không phải sau 72 giờ theo khuyến cáo. Tăng nhiệt độ da có thể làm tăng sự hấp thu của miếng dán phóng thích qua da fentanyl (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). Tăng nhiệt độ da do đặt một miếng đệm nóng cài chế độ nóng thấp lên vùng dán DUROGESIC trong 10 giờ đầu dùng miếng dán duy nhất này đã làm giá trị trung bình AUC của fentanyl tăng gấp 2,2 lần và tăng 61% nồng độ trung bình tại thời điểm kết thúc sử dụng miếng đệm nóng.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	Phân bố: Tỉ lệ gắn kết giữa fentanyl với protein huyết tương là khoảng 84%. *Chuyển hóa:* Fentanyl là thuốc có độ thanh thải cao, được chuyển hoá nhanh và toàn bộ chủ yếu bởi CYP3A4 ở gan. Chủ yếu chuyển hóa thành norfentanyl, là chất không có hoạt tính. Có vẻ fentanyl không chuyển hóa ở da. Điều này quyết định bởi tỉ lệ tế bào sừng hóa và trong nghiên cứu lâm sàng cho thấy 92% fentanyl được phóng thích khỏi miếng dán đi vào hệ tuần hoàn dưới dạng không đổi. *Thải trừ:* Sau khi gỡ bỏ DUROGESIC®, nồng độ fentanyl trong máu giảm dần dần, giảm xuống khoảng 50% vào lúc 17 (khoảng 13-32) giờ so với nồng độ trong máu sau khi dán 24 giờ.	**Phân bố~~:~~** ~~Tỉ lệ gắn kết giữa fentanyl với protein huyết tương là khoảng 84%.~~ Fentanyl được phân bố nhanh chóng đến các mô và cơ quan khác nhau, biểu hiện qua thể tích phân bố lớn (3 tới 10 L/kg sau khi tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân). Fentanyl tích tụ trong cơ xương và mô mỡ và được giải phóng từ từ vào máu. Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư dùng fentanyl dạng miếng dán phóng thích qua da, mức độ gắn kết protein huyết tương trung bình khoảng 95% (trong khoảng 77-100%). Fentanyl vượt qua hàng rào máu-não dễ dàng. Fentanyl cũng đi qua nhau thai và được bài tiết qua sữa mẹ. **Chuyển ~~hóa~~dạng sinh học~~:~~** Fentanyl là ~~thuốc~~ một hoạt chất có độ thanh thải cao~~,~~ và được chuyển hóa nhanh và ~~toàn bộ~~nhiều, chủ yếu bởi CYP3A4 ~~ở~~trong gan. ~~Chủ yếu~~Chất chuyển hóa ~~thành~~chính là norfentanyl~~, là~~ và các chất chuyển hóa khác không có hoạt tính. ~~Có vẻ fentanyl~~ Da ~~không chuyển hóa ở~~dường như không chuyển hóa fentanyl phóng thích qua da. Điều này ~~quyết~~được xác định ~~bởi tỉ lệ~~trong một xét nghiệm tế bào sừng ~~hóa~~của người và trong các nghiên cứu lâm sàng ~~cho thấy~~với 92% ~~fentanyl~~liều dùng được phóng thích ~~khỏi~~từ hệ thống miếng dán ~~đi vào~~đã xuất hiện trong hệ tuần hoàn ~~dưới~~ờ dạng fentanyl không thay đổi. **Thải trừ~~:~~** ~~Sau khi gỡ bỏ DUROGESIC®, nồng độ fentanyl trong máu giảm dần dần, giảm xuống khoảng 50% vào lúc 17 (khoảng 13-32) giờ so với nồng độ trong máu sau khi dán 24 giờ.~~ Sau 72 giờ dùng miếng dán, thời gian bán ~~huỷ~~thải trung bình của fentanyl trong khoảng ~~từ~~ 20 tới -27 giờ.

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
	Sau 72 giờ dán, thời gian bán huỷ trung bình khoảng từ 20-27 giờ. Sự hấp thụ liên tục fentanyl từ da giải thích cho sự biến mất chậm của thuốc từ huyết thanh hơn là sau khi truyền tĩnh mạch, theo đường dùng này thời gian bán hủy là 7 giờ (dao động từ 3-12 giờ). Trong vòng 72 giờ khi sử dụng fentanyl đường tĩnh mạch, khoảng 75% fentanyl được bài tiết qua nước tiểu, hầu hết ở dạng chuyển hóa, ít hơn 10% ở dạng không đổi. Khoảng 9% liều dùng được tìm thấy trong phân, chủ yếu ở dạng chuyển hóa. ***Các đối tượng đặc biệt:*** *Người cao tuổi:* Các nghiên cứu sử dụng fentanyl đường tĩnh mạch cho thấy ở người cao tuổi độ thanh thải giảm, thời gian bán hủy kéo dài, và có thể nhạy cảm hơn người trẻ. Trong một nghiên cứu thực hiện với DUROGESIC® ở người già khoẻ mạnh cho thấy không có khác biệt đáng kể về dược động học so với người trẻ khoẻ mạnh mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết thanh có khuynh hướng thấp hơn và thời gian bán hủy dài hơn khoảng 34 giờ. Người	~~Sự~~Do fentanyl vẫn được hấp ~~thụ~~thu liên tục ~~fentanyl từ da giải thích cho sự biến mất chậm của thuốc từ huyết thanh hơn là sau khi truyền tĩnh mạch, theo đường dùng này~~từ kho dự trữ trong da sau khi gỡ bỏ miếng dán, thời gian bán ~~hủy là 7 giờ (dao động từ 3-12 giờ).~~ thái của fentanyl sau khi dùng miếng dán phóng thích qua da sẽ lâu hơn khoảng 2 tới 3 lần so với dùng đường tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm tĩnh mạch, giá trị trung bình của độ thanh thải toàn phần fentanyl từ các nghiên cứu thường trong khoảng 34 và 66 L/giờ. Trong vòng 72 giờ sau khi ~~sử dụng~~tiêm tĩnh mạch fentanyl ~~đường tĩnh mạch, khoảng~~ khoảng 75% ~~fentanyl~~ liều dùng được bài tiết qua nước tiểu và ~~, hầu hết ở dạng chuyển hóa, ít hơn 10% ở dạng không đổi. K~~khoảng 9% liều ~~dùng được tìm thấy trong~~bài tiết qua phân~~,~~. Sự bài tiết xảy ra chủ yếu ~~ở~~ dưới dạng các chất chuyển hóa, với chưa đến 10% liều được bài tiết dưới dạng hoạt chất không thay đổi. ~~***Các đối tượng đặc biệt:***~~ ~~*Người cao tuổi:*~~ ~~Các nghiên cứu sử dụng fentanyl đường tĩnh mạch cho thấy ở người cao tuổi độ thanh thải giảm, thời gian bán hủy kéo dài, và có thể nhạy cảm hơn người trẻ. Trong một nghiên cứu thực hiện với DUROGESIC® ở người già khoẻ mạnh cho thấy không có khác biệt đáng kể về dược động học so với người trẻ khoẻ mạnh mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết thanh có khuynh hướng thấp hơn và thời gian bán hủy dài hơn khoảng 34 giờ. Người cao tuổi cần được giám sát các dấu hiệu nhiễm độc và giảm liều nếu cần (xem *Cảnh báo và Thận trọng*).~~ ~~*Trẻ em:*~~

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _UK SmPC 24May2018 _v1*
	cao tuổi cần được giám sát các dấu hiệu nhiễm độc và giảm liều nếu cần (xem *Cảnh báo và Thận trọng*). *Trẻ em:* Chưa có nghiên cứu DUROGESIC® trên trẻ em < 2 tuổi. Ở trẻ lớn hơn, nghiên cứu cho thấy khi chỉnh liều theo thể trọng, độ thanh thải của trẻ em cao hơn người lớn khoảng 20%. Do đó cần cân nhắc để quyết định liều dùng cho trẻ. DUROGESIC® chỉ sử dụng cho trẻ > 2 tuổi và đã dung nạp opioid (xem *Liều dùng và cách dùng* và phần *Cảnh báo và Thận trọng*). *Suy gan:* Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan, đánh giá dược động học khi bệnh nhân sử dụng 1 miếng dán DUROGESIC® hàm lượng 50 mcg/giờ cho thấy mặc dù T_{Max} và $T_{1/2}$ không đổi nhưng giá trị trung vị C_{max} và AUC trong huyết tương tăng lần lượt là 35% và 73%. Người suy gan cần được giám sát các dấu hiệu nhiễm độc và giảm liều nếu cần (xem *Cảnh báo và Thận trọng*). *Suy thận:* Dữ liệu từ một nghiên cứu trên bệnh nhân ghép thận dùng fentanyl đường tĩnh mạch cho thấy độ thanh thải có thể giảm. Nên giám sát chặt chẽ các dấu hiệu độc thận và giảm liều nếu cần khi dùng DUROGESIC® cho bệnh nhân suy thận (xem *Cảnh báo và Thận trọng*).	~~Chưa có nghiên cứu DUROGESIC® trên trẻ em < 2 tuổi. Ở trẻ lớn hơn, nghiên cứu cho thấy khi chỉnh liều theo thể trọng, độ thanh thải của trẻ em cao hơn người lớn khoảng 20%. Do đó cần cân nhắc để quyết định liều dùng cho trẻ. DUROGESIC® chỉ sử dụng cho trẻ > 2 tuổi và đã dung nạp opioid (xem *Liều dùng và cách dùng* và phần *Cảnh báo và Thận trọng*).~~ ~~*Suy gan:*~~ ~~Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan, đánh giá dược động học khi bệnh nhân sử dụng 1 miếng dán DUROGESIC® hàm lượng 50 mcg/giờ cho thấy mặc dù T_{Max} và $T_{1/2}$ không đổi nhưng giá trị trung vị C_{max} và AUC trong huyết tương tăng lần lượt là 35% và 73%. Người suy gan cần được giám sát các dấu hiệu nhiễm độc và giảm liều nếu cần (xem *Cảnh báo và Thận trọng*).~~ ~~*Suy thận:*~~ ~~Dữ liệu từ một nghiên cứu trên bệnh nhân ghép thận dùng fentanyl đường tĩnh mạch cho thấy độ thanh thải có thể giảm. Nên giám sát chặt chẽ các dấu hiệu độc thận và giảm liều nếu cần khi dùng DUROGESIC® cho bệnh nhân suy thận (xem *Cảnh báo và Thận trọng*).~~ **Tính chất tuyến tính/không tuyến tính** Nồng độ fentanyl đạt được trong huyết thanh tỷ lệ thuận với kích thước miếng dán DUROGESIC. Dược động học của fentanyl miếng dán phóng thích qua da không thay đổi khi dùng miếng dán nhiều lần. **Mối liên quan giữa dược động học/dược lực học** Dược động học fentanyl biến thiên rất lớn giữa các đối tượng, về mối quan hệ giữa các nồng độ fentanyl, tác dụng điều trị và tác dụng bất lợi và sự dung nạp opioid. Nồng độ hiệu quả tối thiểu của fentanyl phụ thuộc vào cường độ đau và sử dụng liệu pháp opioid trước đó. Cả hai nồng độ hiệu quả tối thiểu và nồng độ gây độc đều

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
		tăng theo sự dung nạp opioid. Do đó, không thể thiết lập được khoảng nồng độ điều trị tối ưu của fentanyl. Điều chỉnh từng liều fentanyl riêng biệt cho từng cá thể phải dựa trên đáp ứng của bệnh nhân và mức độ dung nạp thuốc. Phải tính đến thời gian chờ thuốc có tác dụng là 12 tới 24 giờ sau khi dán miếng dán đầu tiên và sau khi tăng liều. **Đối tượng đặc biệt** ***Người cao tuổi*** Dữ liệu từ các nghiên cứu dùng fentanyl tiêm tĩnh mạch cho thấy bệnh nhân cao tuổi có thể có độ thanh thải giảm, thời gian bán thải kéo dài, và nhạy cảm hơn với thuốc này so với bệnh nhân trẻ tuổi. Trong một nghiên cứu tiến hành với DUROGESIC, dược động học của fentanyl không khác biệt đáng kể ở người cao tuổi khỏe mạnh so với người trẻ tuổi khỏe mạnh mặc dù nồng độ đỉnh trong huyết thanh có xu hướng thấp hơn và giá trị trung bình của thời gian bán thải đã kéo dài đến xấp xỉ 34 giờ. Cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân cao tuổi về các dấu hiệu độc tính của fentanyl và giảm liều nếu cần (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). ***Suy thận*** Suy thận được cho là ít ảnh hưởng lên dược động học của fentanyl vì chưa đến 10% fentanyl dạng không thay đổi được bài tiết qua nước tiểu và không có chất chuyển hóa có hoạt tính nào được thải trừ qua thận. Tuy nhiên, do ảnh hưởng của suy thận lên dược động học của fentanyl chưa được đánh giá, cần thận trọng khi dùng thuốc (xem *Liều dùng và cách dùng* và *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). ***Suy gan***

MỤC	NỘI DUNG ĐÃ ĐƯỢC PHÊ DUYỆT *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2*	NỘI DUNG MỚI *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
		Phải theo dõi cẩn thận các dấu hiệu độc tính của fentanyl và giảm liều DUROGESIC nếu cần ở bệnh nhân suy gan (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). Dữ liệu ở đối tượng bị xơ gan và dữ liệu mô phỏng ở những đối tượng có mức độ suy giảm chức năng gan khác nhau dùng miếng dán phóng thích qua da fentanyl đã cho thấy nồng độ fentanyl có thể tăng và độ thanh thải fentanyl có thể giảm so với những đối tượng có chức năng gan bình thường. Các dữ liệu mô phỏng cho thấy AUC ở trạng thái ổn định của bệnh nhân có bệnh gan với Child Pugh độ B (điểm số Child-Pugh = 8) sẽ lớn hơn gần 1,36 lần so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường (độ A, điểm số Child-Pugh = 5,5). Đối với bệnh nhân có bệnh gan độ C (điểm số Child-Pugh = 12,5), kết quả cho thấy nồng độ fentanyl tích lũy theo mỗi lần dùng thuốc, dẫn đến giá trị AUC ở trạng thái ổn định lớn hơn gấp 3,72 lần ở những bệnh nhân này. ***Trẻ em*** Nồng độ fentanyl được đo trên hơn 250 trẻ em từ 2 đến 17 tuổi dùng miếng dán fentanyl trong khoảng liều từ 12,5 đến 300 mcg/giờ. Khi hiệu chỉnh theo thể trọng, độ thanh thải (L/giờ/kg) dường như cao hơn khoảng 80% ở nhóm trẻ 2 tới 5 tuổi và cao hơn 25% ở nhóm trẻ 6 tới 10 tuổi so với nhóm trẻ 11 tới 16 tuổi, là nhóm có độ thanh thải được xem tương tự như người lớn. Những phát hiện này đã được xem xét trong lúc quyết định các khuyến cáo về liều lượng cho bệnh nhân nhi (xem *Liều dùng và cách dùng* và *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG	

Các dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt cho người khi dựa trên các nghiên cứu quy ước về độc tính của liều lặp lại.

Đã thực hiện các nghiên cứu chuẩn về độc tính trên chức năng sinh sản và phát triển tâm thần với fentanyl dạng tiêm. Trong một nghiên cứu trên chuột cống, fentanyl không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực. Một số nghiên cứu với chuột cống cái cho thấy giảm khả năng sinh sản và tăng tỷ lệ tử vong của phôi thai.

Ảnh hưởng đối với phôi là do độc tính từ mẹ và không phải là tác động trực tiếp của chất này lên phôi đang phát triển. Không có dấu hiệu về tác động gây quái thai trong các nghiên cứu trên hai loài động vật (chuột cống và thỏ). Trong một nghiên cứu về sự phát triển trước và sau sinh, tỷ lệ sống sót của đàn con đã giảm đáng kể ở liều làm giảm nhẹ trọng lượng con vật mẹ. Ảnh hưởng này có thể là do con vật mẹ thay đổi cách chăm sóc hoặc do tác động trực tiếp của fentanyl đến đàn con. Không quan sát thấy ảnh hưởng đến sự phát triển cơ thể và hành vi của đàn con.

Thử nghiệm về khả năng gây đột biến gen ở vi khuẩn và ở các loài gặm nhấm cho kết quả âm tính. Fentanyl gây tác dụng đột biến gen trên tế bào động vật có vú trong *in vitro*, có thể so sánh tương đương với các thuốc giảm đau nhóm opioid khác. Nguy cơ biến đổi gen khi sử dụng các liều điều trị dường như không xảy ra vì các tác dụng này chỉ xuất hiện tại các nồng độ cao.

Nghiên cứu về khả năng gây ung thư (fentanyl hydrochloride tiêm dưới da hàng ngày trong hai năm ở chuột cống trắng [chuột Sprague Dawley]) không đem lại bất kỳ phát hiện điểm chỉ khả năng sinh ung thư.

TÍNH TƯƠNG KỴ	Chưa được biết	Để ngăn ngừa tác động đến các đặc tính bám dính của miếng dán DUROGESIC, không được bôi kem, dầu, dung dịch hoặc phấn lên vùng da đặt miếng dán DUROGESIC. ~~Chưa được biết~~
HẠN DÙNG	24 tháng kể từ ngày sản xuất. ***Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.***	24 tháng kể từ ngày sản xuất. ~~***Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng ghi trên nhãn.***~~
THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN	**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN** Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30^0C. Bảo quản trong bao bì gốc không mở. ***Để xa tầm tay trẻ em.***	**THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI~~ĐIỀU KIỆN~~ BẢO QUẢN** Không ~~B~~bảo quản ở nhiệt độ ~~không quá~~trên 30°C. Bảo quản trong ~~bao bì gốc không~~túi ban đầu chưa mở. ~~***Để xa tầm tay trẻ em.***~~
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI	Hộp chứa 5 túi nhỏ, mỗi miếng dán được đóng trong một túi nhỏ được đóng kín bằng nhiệt.	Hộp ~~chứa~~ 5 túi nhỏ~~, mỗi~~ x 1 miếng dán ~~được đóng trong một túi nhỏ được đóng kín bằng nhiệt~~.
THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT VỀ HỦY BỎ SẢN PHẨM VÀ XỬ LÝ KHÁC		**THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT VỀ HỦY BỎ SẢN PHẨM VÀ XỬ LÝ KHÁC** Hướng dẫn hủy bỏ sản phẩm: Các miếng dán đã sử dụng nên được gấp lại sao cho mặt dính của miếng dán tự dính vào nhau và sau đó hủy bỏ một cách an toàn. Bất kỳ sản phẩm không sử dụng hoặc chất thải phải được hủy bỏ theo qui định của địa phương.
TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG		**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG** Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT	**Sản xuất tại: Janssen Pharmaceutica N.V.,** Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bỉ.	**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT** **Sản xuất tại: Janssen Pharmaceutica N.V.,** Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bỉ.
CÔNG TY ĐĂNG KÝ	**Công ty đăng ký:** JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan **Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/ Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:** VPĐD Janssen - Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh. ĐT: +84 8 38214828 E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com	~~**Công ty**~~**Cơ sở đăng ký:** JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan **Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/ Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:** VPĐD Janssen - Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh. ĐT: +84 28 38214828 E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com
TÀI LIỆU THAM KHẢO	*Phiên bản: CCDS 25Feb2014, no.10* *PI_Durogesic_CCDS 25Feb2014_v2* *Ngày sửa đổi: 30/09/2015*	~~*Phiên bản: CCDS 25Feb2014, no.10*~~ *Tài liệu tham khảo: UK SmPC 24May2018* *Phiên bản: PI_~~Durogesic~~DUROGESIC_ UK SmPC 24May2018 ~~CCDS 25Feb2014_v2~~v1* *Ngày sửa đổi: ~~30/09/2015~~.30~~10~~/08/2018* ©J-C YYYY XXXXXX

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Miếng dán DUROGESIC® nên được dán ở vùng da không bị kích ứng, bề mặt phẳng và không bị tiếp xúc với ánh sáng, ở trên thân mình và phần trên cánh tay. Ở trẻ nhỏ, ưu tiên dán phần lưng phía trên để giảm thiểu khả năng trẻ tháo miếng dán. Phần lông ở vùng da định dán (vùng da không có lông là tốt nhất) nên được cắt (không cạo) trước khi dán. Nếu vị trí định dán DUROGESIC® cần được vệ sinh trước khi dán thì chỉ nên làm sạch bằng nước sạch. Xà phòng, dầu, mỹ phẩm dạng lỏng hay bất kỳ tác nhân nào có thể gây kích ứng cho da hoặc làm thay đổi đặc tính của da đều không nên dùng. Nên làm khô da hoàn toàn trước khi dán. Nên kiểm tra kỹ miếng dán trước khi sử dụng. Không nên sử dụng các miếng dán bị cắt, chia nhỏ hay có bất kỳ dấu hiệu hư hỏng nào.

DUROGESIC® nên dán liền ngay khi mở bao bì. Để lấy được miếng dán ra khỏi túi đựng ngoài, nên xác định vết khía trước khi cắt (được chỉ dẫn bằng một mũi tên ở trên túi) dọc theo cạnh của miệng túi đã được hàn kín. Gấp mép túi theo đường khía, sau đó cắt cẩn thận bao túi. Mở rộng túi về cả 2 phía, gấp túi vừa được mở như một cuốn sách. Lớp màng bảo vệ (release liner) sẽ được tách ra. Gập miếng dán ở giữa và tách riêng rẽ 2 nửa. Tránh chạm vào bề mặt dính của miếng dán. Dán miếng dán vào da bằng cách ấn nhẹ lòng bàn tay trong khoảng 30 giây. Phải đảm bảo rằng các cạnh của miếng dán đã được dính chặt. Sau đó rửa tay lại bằng nước sạch.

Miếng dán DUROGESIC® nên được dán liên tục suốt 72 giờ. Miếng dán mới nên được dán ở nơi khác sau khi gỡ bỏ miếng dán trước đó. Vài ngày sau đó mới có thể dán trở lại vị trí đã dán.

Miếng dán đã sử dụng nên được gấp lại để 2 mặt tự dính vào nhau và hủy đi. Miếng dán không sử dụng nên gửi lại khoa Dược bệnh viện.

Rửa tay, chỉ bằng nước, sau khi dán hoặc gỡ bỏ miếng dán.

Liều DUROGESIC® nên dựa vào thể trạng của từng bệnh nhân và nên được đánh giá định kỳ đều đặn sau khi dán. Các miếng dán được thiết kế để phóng thích fentanyl 12, 25, 50 mcg mỗi giờ vào hệ tuần hoàn, nghĩa là khoảng 0,3; 0,6; 1,2 mg/ngày (xem mục *Thành phần*).

Chọn liều khởi đầu

Liều khởi đầu thích hợp của DUROGESIC® nên dựa vào liều sử dụng opioid hiện thời của bệnh nhân. DUROGESIC® nên được sử dụng cho những bệnh nhân đã dung nạp opioid. Những yếu tố khác nên được cân nhắc là tổng trạng hiện tại và tình trạng sử dụng thuốc của bệnh nhân bao gồm: kích thước cơ thể, tuổi, tình trạng suy nhược cũng như mức độ dung nạp opioid.

<u>Người lớn</u>

Bệnh nhân đã dung nạp opioid

Chuyển đổi những bệnh nhân đã dung nạp opioid từ các thuốc nhóm opioid dạng uống hoặc dạng tiêm sang DUROGESIC® dựa vào bảng *Chuyển đổi hoạt tính giảm đau tương đương.*

Liều dùng có thể được tăng lên hay giảm xuống mỗi 12 hoặc 25 mcg/giờ để đạt được liều thích hợp thấp nhất của DUROGESIC® dựa vào sự đáp ứng và nhu cầu bổ sung thuốc giảm đau.

Bệnh nhân chưa dùng opioid:

Với những bệnh nhân chưa dùng opioid mạnh, liều khởi đầu thông thường của DUROGESIC® không được quá 25 mcg/giờ

Đối với những bệnh nhân chưa dùng opioid, kinh nghiệm lâm sàng của DUROGESIC® còn bị giới hạn. Trong trường hợp điều trị bằng DUROGESIC® được xem là thích hợp, những bệnh nhân này nên được chuẩn liều với những liều thấp của các opioid phóng thích nhanh (ví dụ: morphin, hydromorphin, oxycodon, tramadol và codein) để có được liều giảm đau tương đương với DUROGESIC® phóng thích 25 mcg/giờ. Sau đó bệnh nhân có thể chuyển sang dùng DUROGESIC® 25 mcg/giờ. Liều DUROGESIC® có thể tăng lên hay giảm xuống mỗi 12 hoặc 25 mcg/giờ nếu cần thiết, để đạt được liều thích hợp thấp nhất của DUROGESIC® dựa vào sự đáp ứng và nhu cầu bổ sung thuốc giảm đau (xem bảng *Chuyển đổi hoạt tính giảm đau tương đương* sau; xem thêm phần *Cảnh báo & thận trọng: chưa dùng và tình trạng không dung nạp opioid*).

Chuyển đổi hoạt tính giảm đau tương đương

1. Tính liều của thuốc giảm đau 24 giờ trước đó.
2. Chuyển liều này sang liều morphin uống tương đương bằng bảng 1

Tất cả liều uống và tiêm bắp trong bảng này được đánh giá tương đương với liều 10 mg morphin tiêm bắp cho hiệu quả giảm đau.

a. Để có được liều DUROGESIC® tương ứng với nhu cầu trong 24 giờ, liều morphin giảm đau tương ứng, sử dụng Bảng 2 [hoặc Bảng 3] để đổi liều như sau Bảng 2 dành cho người lớn có nhu cầu dùng luân phiên hoặc chuyển đổi từ dạng opioid trong phác đồ khác (tỷ lệ chuyển đổi của morphin dạng uống sang dạng miếng dán fentanyl tương đương là 150:1).
b. *Bảng 3 dành cho người lớn có sự ổn định và dung nạp tốt với phác đồ opioid (tỷ lệ chuyển đổi từ morphin dạng uống sang miếng dán fentanyl tương đương là: 100:1.*

Bảng 1: Chuyển đổi hoạt tính giảm đau tương đương

Tên thuốc	Liều tương đương (mg)	
	Tiêm bắp*	Uống
Morphin	10	30 (áp dụng đối với liều lặp đi lặp lại)**
Hydromorphon	1,5	7,5
Methadon	10	20
Oxycodon	15	30
Levorphanol	2	4
Oxymorphon	1	10 (đặt trực tràng)
Diamorphin	5	60
Pethidin	75	-
Codein	130	200
Buprenorphin	0,4	0,8 (đặt dưới lưỡi)

*: Dựa trên các nghiên cứu 1 liều tiêm bắp duy nhất mỗi thuốc liệt kê trong bảng so sánh với morphin để biết liều tương đương của thuốc giảm đau. Liều uống là liều được đề nghị khi chuyển từ dạng tiêm sang dạng uống.

**: Tỉ lệ liều tương đương giảm đau của morphin giữa dạng uống/tiêm bắp dựa trên kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đau mạn tính.

Tham khảo: Adapted from Foley KM. The treatment of cancer pain. NE JM 1985; 313(2): 84-85

Bảng 2: Liều khởi đầu khuyến cáo của DUROGESIC® dựa trên liều dùng morphin uống/hàng ngày[1]

Morphin uống/24 giờ (mg/ngày)	Liều DUROGESIC® (mcg/giờ)
<135 (cho người lớn)	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

[1] Theo các thử nghiệm lâm sàng, các khoảng liều morphin uống hàng ngày được dùng làm cơ sở cho việc chuyển sang dùng DUROGESIC®.

Bảng 3: Liều khởi đầu khuyến cáo của DUROGESIC® dựa trên liều dùng morphin uống hàng ngày* (dành cho bệnh nhân đã dung nạp tốt hay ổn định với opioid)

Morphin uống/24 giờ (mg/ngày)	Liều DUROGESIC® (mcg/giờ)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Không thể đánh giá sơ khởi tác động giảm đau tối đa của DUROGESIC® trong vòng 24 giờ sau khi dán trên cả hai nhóm bệnh nhân chưa dùng opioid và đã dung nạp opioid. Sự chậm trễ này là do sự gia tăng dần dần nồng độ fentanyl trong huyết thanh trong vòng 24 giờ sau khi dán miếng đầu tiên. Do đó, thuốc giảm đau trước đó nên được giảm từ từ sau khi dán liều khởi đầu DUROGESIC® cho đến khi đạt được hiệu quả giảm đau của DUROGESIC®.

Chuẩn liều & điều trị duy trì

Mức liều 12 mcg/giờ được sử dụng để chuẩn liều. Miếng dán DUROGESIC® nên được thay thế mỗi 72 giờ. Liều nên được điều chỉnh cho từng bệnh nhân cho đến khi đạt được cân bằng giữa hiệu quả giảm đau và sự dung nạp. Nếu hiệu quả giảm đau chưa đủ sau khi dán liều khởi đầu, có thể tăng liều sau 3 ngày.

Sau đó, có thể điều chỉnh liều mỗi 3 ngày. Ở giai đoạn đầu một số bệnh nhân có thể chưa đạt được hiệu quả giảm đau cần thiết trong khoảng thời gian chỉnh liều là 3 ngày và có thể yêu cầu điều chỉnh liều của miếng dán DUROGESIC® tại thời điểm 48 giờ tốt hơn là chờ đến 72 giờ. Rút ngắn thời gian chỉnh liều trước 72 giờ có thể dẫn đến sự tăng nồng độ của fentanyl trong huyết thanh (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Điều chỉnh liều khi cần thiết nên được thực hiện theo các bước chuẩn liều từ 25 mcg/giờ đến 75 mcg/giờ: 25 mcg/giờ, 37 mcg/giờ, 50 mcg/giờ, 62 mcg/giờ và 75 mcg/giờ.

Chuẩn liều nên được gia tăng mỗi lần 12 mcg/giờ hoặc 25 mcg/giờ cho dù nên đánh giá các nhu cầu giảm đau bổ sung (morphin uống 45/90 mg/ngày = DUROGESIC® 12/25 mcg/giờ) và tình trạng đau của bệnh nhân. Có thể dùng nhiều hơn 1 miếng dán DUROGESIC® khi liều trên 100 mcg/giờ. Bệnh nhân có thể yêu cầu thêm các thuốc giảm đau tác động ngắn từng thời kỳ cho các cơn đau đột xuất. Một số bệnh nhân có thể cần phải dùng thêm các phương pháp bổ sung hoặc thay thế chỉ định opioid khi liều DUROGESIC® vượt quá 300 mcg/giờ.

Trẻ em

Trẻ em từ 16 tuổi trở lên: Liều giống như người lớn.

Trẻ em từ 2 đến 16 tuổi: DUROGESIC® chỉ được dùng cho những trẻ **đã dung nạp opioid (tuổi từ 2-16)**, đã có dùng liều opioid tương đương tối thiểu 30 mg morphin uống mỗi ngày. Để chuyển đổi liều của trẻ từ opioid đường uống và đường tiêm sang liều DUROGESIC®, xem thêm bảng *Chuyển đổi hoạt tính giảm đau tương đương* (Bảng 1) và liều DUROGESIC® khuyên dùng dựa trên liều morphin uống hàng ngày xem (Bảng 4).

Bảng 4: Liều DUROGESIC® khuyên dùng dựa trên liều dùng morphin uống hàng ngày

Morphin uống/24 giờ (mg/ngày)	Liều DUROGESIC® (mcg/giờ)[1]
30-44	12
45-134	25

[1] Chuyển đổi liều DUROGESIC® lớn hơn 25 mcg/giờ thì giống nhau cho người lớn và trẻ em (xem Bảng 2)

Có rất ít thông tin từ các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em được dùng nhiều hơn 90 mg morphin uống mỗi ngày. Trong các nghiên cứu trên trẻ em, liều fentanyl qua da được tính toán thận trọng: 30 mg đến 44 mg morphin uống mỗi ngày hoặc liều opiod tương đương được thay thế bởi một miếng dán DUROGESIC® 12. Lưu ý rằng, liệu trình điều chỉnh liều này chỉ áp dụng cho trẻ em khi chuyển đổi từ morphine đường uống (hoặc tương đương) sang DUROGESIC®. Không nên chuyển từ DUROGESIC® sang loại opioid khác vì có thể gây ra quá liều.

Hiệu quả giảm đau của DUROGESIC® miếng dán đầu tiên không đạt được tối ưu trong 24 giờ đầu. Do đó, trong vòng 12 giờ đầu sau khi chuyển qua DUROGESIC®, bệnh nhân nên được tiếp tục dùng liều thuốc giảm đau trước đó. Trong 12 giờ tiếp theo, các thuốc giảm đau này sẽ chỉ định dựa trên nhu cầu lâm sàng.

Bởi vì nồng độ đỉnh của fentanyl đạt được sau 12 đến 24 giờ điều trị, kiểm soát những biến cố bất lợi trên bệnh nhân như khó thở, được khuyến cáo ít nhất 48 giờ sau khi dùng DUROGESIC® liều đầu hoặc khi tăng liều (xem *Cảnh báo và thận trọng*).

Chỉnh liều và duy trì
Nếu hiệu quả giảm đau của DUROGESIC®không đủ, nên bổ sung thêm morphin hoặc opioid tác dụng nhanh. Tùy thuộc nhu cầu giảm đau bổ sung và tình trạng đau của trẻ để quyết định tăng liều. Mỗi lần điều chỉnh liều nên là mỗi 12 mcg/giờ.

Sử dụng thuốc trên người cao tuổi
Dữ liệu từ những nghiên cứu fentanyl đường tĩnh mạch gợi ý rằng người cao tuổi có thể bị giảm độ thanh thải, thời gian bán thải dài và có thể nhạy cảm với thuốc hơn so với những người trẻ tuổi. Nên quan sát những dấu hiệu ngộ độc fentanyl trên những bệnh nhân cao tuổi, yếu sức hay suy nhược và giảm liều nếu cần thiết (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Ngưng điều trị DUROGESIC®
Nếu cần thiết phải ngưng DUROGESIC®, nên dần dần thay thế bằng các opioid khác, bắt đầu ở liều thấp và gia tăng chậm. Điều này là do nồng độ fentanyl giảm dần dần sau khi gỡ bỏ miếng dán, phải mất 17 giờ hoặc lâu hơn để giảm 50% nồng độ fentanyl trong huyết thanh. Nói chung, nên ngưng dần dần điều trị thuốc giảm đau opioid để ngăn ngừa triệu chứng cai thuốc.
Triệu chứng cai thuốc opioid có thể xảy ra ở một số bệnh nhân sau khi đổi hoặc chỉnh liều (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Bảng 2 và Bảng 3 không dùng để chuyển đổi từ DUROGESIC® sang các liệu pháp điều trị khác để tránh ước tính quá cao liều của thuốc giảm đau mới và có thể gây quá liều.

Phụ lục 1b - Hướng dẫn sử dụng mới - *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*
(Thay toàn bộ nội dung đã được phê duyệt bằng nội dung mới như sau)

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Nên điều chỉnh liều DUROGESIC theo từng cá thể dựa trên tình trạng của bệnh nhân và đánh giá định kỳ sau khi dán thuốc. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Các miếng dán được thiết kế để phóng thích fentanyl khoảng 12, 25 và 50 mcg/giờ vào hệ tuần hoàn, tương ứng với khoảng 0,3; 0,6 và 1,2 mg mỗi ngày.

Chọn liều khởi đầu

Liều khởi đầu thích hợp của DUROGESIC nên dựa vào tình trạng sử dụng opioid hiện tại của bệnh nhân. Khuyến cáo sử dụng DUROGESIC trên bệnh nhân đã biết có dung nạp opioid. Các yếu tố khác cần được xem xét là tổng trạng và tình trạng bệnh hiện tại của bệnh nhân, bao gồm tầm vóc cơ thể, tuổi tác, và mức độ suy nhược cơ thể cũng như mức độ dung nạp opioid.

Người lớn

Bệnh nhân dung nạp opioid

Đối với bệnh nhân dung nạp opioid, chuyển đổi từ opioid dạng uống hoặc dạng tiêm sang DUROGESIC, xin tham khảo Bảng chuyển đổi hiệu lực giảm đau tương đương dưới đây. Sau đó, nếu cần thiết có thể điều chỉnh liều lên hoặc xuống, với mức độ thay đổi liều mỗi lần là 12 hoặc 25 mcg/giờ để đạt được liều DUROGESIC thấp nhất thích hợp, tùy theo đáp ứng của bệnh nhân và yêu cầu bổ sung các thuốc giảm đau khác.

Bệnh nhân chưa từng dùng opioid

Nói chung, không khuyến cáo sử dụng đường dùng phóng thích qua da cho bệnh nhân chưa từng dùng opioid. Nên xem xét các đường dùng thay thế khác (đường uống, đường tiêm). Để tránh quá liều, nên cho bệnh chưa từng dùng opioid dùng opioid dạng phóng thích tức thì liều thấp (như morphine, hydromorphone, oxycodone, tramadol và codeine) sau đó chỉnh liều cho đến khi đạt liều giảm đau tương đương với DUROGESIC tốc độ phóng thích thuốc 12 mcg/giờ hoặc 25 mcg/giờ. Bệnh nhân sau đó có thể chuyển sang dùng miếng dán DUROGESIC.

Trong trường hợp không thể khởi đầu điều trị với opioid dạng uống và DUROGESIC được xem là lựa chọn điều trị thích hợp duy nhất cho bệnh nhân chưa từng dùng opioid, nên xem xét chỉ dùng liều khởi đầu thấp nhất (nghĩa là 12 mcg/giờ). Trong trường hợp đó, phải giám sát bệnh nhân chặt chẽ. Giảm thông khí mức độ nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng có khả năng xảy ra ngay cả khi khởi đầu điều trị bằng DUROGESIC liều thấp nhất ở bệnh nhân chưa từng dùng opioid (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc* và *Quá liều*).

Chuyển đổi hiệu lực giảm đau tương đương

Ở bệnh nhân hiện đang dùng thuốc giảm đau nhóm opioid, nên dùng liều khởi đầu DUROGESIC dựa trên liều hàng ngày của opioid trước đó. Để tính liều khởi đầu DUROGESIC thích hợp, hãy tuân theo các bước dưới đây.

1. Tính liều 24 giờ (mg/ngày) của opioid đang sử dụng.

2. Chuyển đổi liều này sang liều giảm đau tương đương morphine uống 24 giờ bằng cách dùng các hệ số nhân trong Bảng 1 cho đường dùng thích hợp.

3. Để suy ra liều DUROGESIC tương ứng với liều giảm đau tương đương morphine đã tính trong 24 giờ, sử dụng Bảng 2 hoặc Bảng 3 về chuyển đổi liều lượng như sau:

a. Bảng 2 dành cho bệnh nhân người lớn có nhu cầu dùng luân chuyển opioid hoặc bệnh nhân ít ổn định trên lâm sàng (tỷ lệ chuyển đổi morphine uống sang miếng dán phóng thích qua da fentanyl tương đương khoảng 150:1).

b. Bảng 3 dành cho bệnh nhân người lớn dùng phác đồ opioid, ổn định, và dung nạp tốt (tỷ lệ chuyển đổi morphine uống sang miếng dán phóng thích qua da fentanyl tương đương khoảng 100:1).

Bảng 1: Bảng chuyển đổi – Các hệ số nhân để chuyển liều hàng ngày opioid dùng trước đó sang liều giảm đau tương đương morphine uống 24 giờ

(Liều mg/ngày opioid trước đó x Hệ số = Liều giảm đau tương đương morphine uống 24 giờ)

Opioid trước đó	Đường dùng	Hệ số nhân
morphine	uống	1[a]
	tiêm	3
buprenorphine	dưới lưỡi	75
	tiêm	100
codeine	uống	0,15
	tiêm	0,23[b]
diamorphine	uống	0,5
	tiêm	6[b]
fentanyl	uống	-
	tiêm	300
hydromorphone	uống	4
	tiêm	20[b]
ketobemidone	uống	1
	tiêm	3
levorphanol	uống	7,5
	tiêm	15[b]
methadone	uống	1,5
	tiêm	3[b]

oxycodone	uống	1,5
	tiêm	3
oxymorphone	trực tràng	3
	tiêm	30[b]
pethidine	uống	-
	tiêm	0,4[b]
tapentadol	uống	0,4
	tiêm	-
tramadol	uống	0,25
	tiêm	0,3

[a] Hiệu lực của morphine dạng uống/tiêm bắp được dựa trên kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị đau mạn tính.

[b] Dựa trên các nghiên cứu đơn liều trong đó một liều tiêm bắp của mỗi hoạt chất trong danh mục được so sánh với morphine để xác lập hiệu lực tương đối. Các liều uống là liều khuyến cáo khi chuyển đổi từ đường tiêm sang đường uống.

Tham khảo: Sửa đổi theo 1) Foley KM. Điều trị đau ung thư. NEJM 1985; 313 (2): 84-95 và 2) McPherson ML. Giới thiệu về cách tính chuyển đổi opioid. Trong: Làm rõ cách tính chuyển đổi opioid: Hướng dẫn về phân liều hiệu quả. Bethesda, MD: Hội Dược sỹ trong Hệ thống Y tế Hoa Kỳ; 2010: 1-15.

Bảng 2: Liều khởi đầu DUROGESIC được khuyến cáo dựa trên liều morphine uống hàng ngày (cho bệnh nhân có nhu cầu luân chuyển opioid hoặc bệnh nhân ít ổn định trên lâm sàng: tỷ lệ chuyển morphine uống sang miếng dán phóng thích qua da fentanyl tương đương khoảng 150:1)[1]

Liều morphine uống 24 giờ (mg/ngày)	Liều DUROGESIC (mcg/giờ)
< 90	12
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150

585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1.034	275
1.035-1.124	300

[1] Trong các nghiên cứu lâm sàng các khoảng liều này của morphine uống hàng ngày này được sử dụng làm cơ sở để chuyển sang DUROGESIC.

Bảng 3: Liều khởi đầu DUROGESIC được khuyến cáo dựa trên liều morphine uống hàng ngày (cho bệnh nhân dùng liệu pháp opioid ổn định và dung nạp tốt: tỷ lệ chuyển morphine uống sang miếng dán phóng thích qua da fentanyl tương đương khoảng 100:1)

Liều morphine uống 24 giờ (mg/ngày)	Liều DUROGESIC (mcg/giờ)
≤ 44	12
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

Không thể đánh giá sơ bộ về hiệu quả giảm đau tối đa của DUROGESIC khi miếng dán được dùng chưa đến 24 giờ. Sự chậm trễ này do nồng độ fentanyl huyết thanh tăng dần trong 24 giờ sau khi dán miếng dán đầu tiên.

Do đó, sau khi dán liều khởi đầu, nên giảm từ từ trị liệu giảm đau trước đó cho đến khi đạt được hiệu quả giảm đau của DUROGESIC.

Chỉnh liều và điều trị duy trì

Nên thay miếng dán DUROGESIC mỗi 72 giờ.

Nên chỉnh liều theo từng cá thể dựa trên liều dùng trung bình hàng ngày của thuốc giảm đau bổ sung, cho đến khi đạt được sự cân bằng giữa hiệu quả giảm đau và khả năng dung nạp thuốc. Thường chỉnh liều với mức tăng 12 mcg/giờ hoặc 25 mcg/giờ, mặc dù vẫn phải tính đến nhu cầu dùng các thuốc giảm đau bổ sung (morphine uống 45/90 mg/ngày ≈ DUROGESIC 12/25 mcg/giờ) và tình trạng đau của bệnh nhân. Sau khi tăng liều, có thể sau 6 ngày bệnh nhân mới đạt được tình trạng ổn định ở mức liều mới. Do đó sau khi tăng liều, bệnh nhân phải dùng miếng dán liều cao hơn qua 2 lần dán cách nhau 72 giờ trước khi tăng liều dùng.

Có thể dùng nhiều miếng dán DUROGESIC để đạt liều cao hơn 100 mcg/giờ. Bệnh nhân có thể cần liều bổ sung định kỳ thuốc giảm đau tác dụng ngắn cho cơn đau "đột xuất". Một số bệnh nhân có thể cần opioid với đường dùng bổ sung hoặc thay thế khi liều DUROGESIC vượt quá 300 mcg/giờ.

Nếu không đủ giảm đau trong lúc chỉ dùng miếng dán đầu tiên, có thể thay thế miếng dán DUROGESIC này sau 48 giờ bằng một miếng dán cùng liều hoặc liều có thể tăng lên sau 72 giờ.

Nếu cần thay thế miếng dán (ví dụ, rơi miếng dán ra) trước 72 giờ, nên dán một miếng mới có cùng hàm lượng lên một vùng da khác. Điều này có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh (xem *Đặc tính dược động học*) và cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Ngừng dùng DUROGESIC

Nếu cần ngừng dùng DUROGESIC, thay thế bằng opioid khác phải từ từ, bắt đầu với liều thấp và tăng chậm. Điều này là do nồng độ fentanyl giảm dần dần sau khi gỡ bỏ miếng dán DUROGESIC. Nồng độ fentanyl trong huyết thanh có thể giảm 50% sau 20 giờ hoặc lâu hơn. Nói chung, nên ngừng từ từ thuốc giảm đau nhóm opioid để tránh các triệu chứng cai thuốc (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Các triệu chứng cai thuốc opioid có thể xảy ra ở một số bệnh nhân sau khi chuyển đổi thuốc hoặc sau khi chỉnh liều thuốc.

Chỉ nên dùng các Bảng 1, 2, và 3 để chuyển đổi opioid khác sang DUROGESIC và không phải từ DUROGESIC chuyển sang trị liệu khác để tránh ước tính quá cao liều thuốc giảm đau mới và khả năng gây quá liều.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân cao tuổi và liều dùng phải được cá thể hoá dựa trên tình trạng bệnh nhân (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

Ở bệnh nhân cao tuổi chưa từng sử dụng opioid, chỉ nên xem xét điều trị nếu lợi ích vượt trội nguy cơ. Trong những trường hợp này, chỉ nên dùng liều DUROGESIC 12 mcg/giờ để khởi đầu điều trị.

Suy thận và suy gan

Bệnh nhân suy thận hoặc suy gan cần được theo dõi cẩn thận và liều phải được cá thể hoá dựa trên tình trạng bệnh nhân (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

Ở bệnh nhân chưa từng dùng opioid có suy thận hoặc suy gan, chỉ nên xem xét điều trị nếu lợi ích vượt trội nguy cơ. Trong những trường hợp này, chỉ nên xem xét liều DUROGESIC 12 mcg/giờ để khởi đầu điều trị.

Trẻ em

Trẻ em ≥ 16 tuổi

Theo liều người lớn.

Trẻ từ 2 đến 16 tuổi

Chỉ nên dùng DUROGESIC cho bệnh nhân nhi (từ 2 đến 16 tuổi) dung nạp được opioid và đang dùng liều tương đương tối thiểu 30 mg morphine uống mỗi ngày. Để chuyển đổi opioid dạng uống hoặc dạng tiêm sang DUROGESIC ở những bệnh nhân nhi này, tham khảo Chuyển đổi hiệu lực giảm đau tương đương (Bảng 1) và Liều DUROGESIC được khuyến cáo dựa trên liều morphine uống hàng ngày (Bảng 4).

Bảng 4: Liều DUROGESIC được khuyến cáo cho bệnh nhân nhi[1] dựa trên liều morphine uống hàng ngày[2]

Liều morphine uống 24 giờ (mg/ngày)	Liều DUROGESIC (mcg/giờ)
30 - 44	12
45 - 134	25

[1] Chuyển đổi liều DUROGESIC > 25 mcg/giờ đối với bệnh nhân nhi tương tự như đối với bệnh nhân người lớn (xem Bảng 2).

[2] Trong các nghiên cứu lâm sàng, các khoảng liều morphine uống hàng ngày này được sử dụng làm cơ sở quy đổi sang DUROGESIC.

Trong hai nghiên cứu trên trẻ em, liều miếng dán phóng thích qua da fentanyl cần dùng đã được tính toán thận trọng: từ 30 mg đến 44 mg morphine đường uống mỗi ngày hoặc liều opioid tương đương được thay thế bằng một miếng dán DUROGESIC 12 mcg/giờ. Cần lưu ý rằng bảng quy đổi này cho trẻ em chỉ áp dụng để chuyển từ morphine uống (hoặc tương đương) sang miếng dán DUROGESIC. Bảng quy đổi không dùng để quy đổi từ DUROGESIC sang các loại opioid khác, vì quá liều có thể xảy ra sau đó.

Tác dụng giảm đau của các miếng dán DUROGESIC liều đầu tiên sẽ không được tối ưu trong vòng 24 giờ đầu. Do đó, trong 12 giờ đầu sau khi chuyển sang dùng DUROGESIC, bệnh nhân nên dùng liều thường dùng của các thuốc giảm đau trước đó. Trong 12 giờ tiếp theo, nên cung cấp các thuốc giảm đau này dựa theo nhu cầu trên lâm sàng.

Khuyến cáo giám sát bệnh nhân về các biến cố bất lợi, có thể bao gồm tình trạng giảm thông khí, ít nhất trong 48 giờ sau khi khởi đầu trị liệu DUROGESIC hoặc sau khi tăng liều (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Không dùng DUROGESIC cho trẻ em dưới 2 tuổi vì chưa xác lập được tính an toàn và hiệu quả của thuốc.

Chỉnh liều và duy trì liều ở trẻ em

Nên thay thế miếng dán DUROGESIC mỗi 72 giờ. Điều chỉnh liều theo từng cá thể cho đến khi đạt được sự cân bằng giữa hiệu quả giảm đau và khả năng dung nạp. Không được tăng liều trong khoảng thời gian dưới 72 giờ. Nếu tác dụng giảm đau của DUROGESIC không đủ, nên bổ sung morphine hoặc một opioid tác dụng ngắn khác. Tùy vào các nhu cầu dùng thuốc giảm đau bổ sung và tình trạng đau của trẻ, có thể quyết định tăng liều. Nên chỉnh liều từng bước 12 mcg/giờ.

Cách dùng

DUROGESIC được dán lên da.

Nên dán DUROGESIC lên vùng da không bị kích ứng và không tiếp xúc với ánh sáng, bề mặt phẳng ở phần thân cơ thể hoặc cánh tay.

Ở trẻ nhỏ, phần lưng trên là vị trí ưu tiên để giảm thiểu khả năng trẻ gỡ miếng dán ra. Nên cắt (không cạo) lông tại vùng dán trước khi dán (vùng không có lông sẽ thích hợp hơn). Nếu cần làm sạch vùng da trước khi dán DUROGESIC, nên rửa bằng nước sạch. Không nên sử dụng xà bông, dầu, dung dịch, hoặc bất kỳ chất nào khác có thể gây kích ứng hoặc làm thay đổi các đặc tính của da. Để da khô hoàn toàn trước khi đặt miếng dán. Phải kiểm tra các miếng dán trước khi sử dụng. Không được dùng miếng dán đã bị cắt, chia nhỏ, hoặc đã hư hỏng dưới bất kỳ hình thức nào.

DUROGESIC nên dán ngay sau khi bóc bao bì. Để lấy miếng dán ra khỏi túi bảo vệ niêm kín, tìm khía được cắt trước hình V (được biểu thị bởi một mũi tên trên nhãn miếng dán) dọc theo rìa túi. Gấp túi theo khía hình V này, sau đó cẩn thận xé túi. Tiếp tục mở túi cả hai mặt cùng lúc bằng cách mở gập mép túi giống như mở một quyển sách. Miếng lót áp vào miếng dán được tách ra. Gấp miếng dán ở giữa và tuần tự lột bỏ mỗi nửa của miếng lót. Tránh chạm vào mặt dính của miếng dán. Ấn miếng dán lên da bằng cách dùng lòng bàn tay đè nhẹ trong khoảng 30 giây. Đảm bảo các rìa của miếng dán được dính chặt. Sau đó rửa tay bằng nước sạch.

Có thể mang miếng dán DUROGESIC liên tục trong 72 giờ. Miếng dán mới nên được dán ở một vùng da khác sau khi gỡ bỏ miếng dán trước đó. Phải chờ vài ngày sau mới dán một miếng dán mới lên cùng vùng da.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Tính an toàn của DUROGESIC® được đánh giá trên 216 bệnh nhân tham gia nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên mù đôi có kiểm chứng với giả dược (nghiên cứu FEN-EMA-1). Các bệnh nhân này có sử dụng ít nhất 1 liều DUROGESIC® và được thu nhận các dữ liệu về tính an toàn. Nghiên cứu này đánh giá những bệnh nhân trên 40 tuổi có đau dữ dội do thoái hóa khớp háng hoặc khớp gối đang chờ thay khớp. Các bệnh nhân được điều trị trong 6 tuần bằng DUROGESIC® bằng cách chuẩn liều dần cho đến khi kiểm soát được cơn đau đầy đủ bắt đầu từ liều 25 mcg/giờ, mỗi lần tăng là 25 mcg/giờ, đến liều tối đa 100 mcg/giờ. Những tác dụng ngoại ý, có tỉ lệ ≥ 1% ghi nhận ở những bệnh nhân đang điều trị bằng DUROGESIC® và tỉ lệ cao hơn nhóm giả dược thể hiện ở Bảng 5.

Bảng 5: Những tác dụng ngoại ý, có tỉ lệ ≥ 1% ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng DUROGESIC® và tỉ lệ cao hơn nhóm giả dược trong một nghiên cứu mù đôi, có kiểm chứng với giả dược.

Phân loại theo cơ quan/hệ thống Tên tác dụng ngoại ý	**DUROGESIC®[a]** **% (N=216)**	**Giả dược** **% (N=200)**
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Chán ăn	4,6	0
Rối loạn tâm thần		
Mất ngủ	10,2	6,5
Trầm cảm	1,4	0
Rối loạn hệ thần kinh		
Buồn ngủ	19,0	2,5
Chóng mặt	10,2	4,0
Rối loạn tai và tai trong		
Chóng mặt	2,3	0,5
Rối loạn tim		
Hồi hộp	3,7	1,0
Rối loạn hệ tiêu hóa		
Buồn nôn	40,7	16,5
Nôn	25,9	2,5
Táo bón	8,8	1,0
Đau bụng trên	2,8	1,5
Khô miệng	2,3	0
Rối loạn da và mô dưới da		
Tăng tiết mồ hôi	6,5	1,0
Ngứa	3,2	2,0
Phát ban	1,9	1,0
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		
Co thắt cơ	4,2	1,5
Rối loạn toàn thân và tình trạng vị trí dán		
Mệt mỏi	6,5	3,0

Chóng mặt	2,1
Run	2,1
Giảm xúc giác	1,0
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Suy hô hấp	1,0
Rối loạn tiêu hóa	
Nôn	33,9
Buồn nôn	23,5
Táo bón	13,5
Tiêu chảy	12,8
Đau bụng	8,7
Đau bụng trên	3,8
Khô miệng	2,1
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa	12,8
Phát ban	5,9
Tăng tiết mồ hôi	3,5
Ban đỏ	3,1
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Co thắt cơ	1,7
Rối loạn thận niệu	
Bí tiểu	3,1
Rối loạn toàn thân và tình trạng vị trí dán	
Phù ngoại vi	4,5
Mệt mỏi	2,1
Phản ứng tại vị trí dán	1,4
Suy nhược	1,4

Các dữ liệu sau khi thuốc được đưa ra thị trường

Các tác dụng ngoại ý từ các báo cáo tự phát trong thời gian thuốc đã được đưa ra thị trường trong bảng 9. Tần suất của các tác dụng ngoại ý được sắp xếp theo thứ tự thông thường như sau:

Rất thường gặp: ≥1/10
Thường gặp: ≥1/100 và <1/10
Không thường gặp: ≥1/1.000 và <1/100
Hiếm gặp: ≥1/10.000 và <1/1.000
Rất hiếm gặp: <1/10.000, bao gồm tất cả các báo cáo riêng lẻ

Các tần xuất được cung cấp dưới đây phản ánh các tần xuất của các tác dụng ngoại ý từ các báo cáo tự phát, và không thể hiện một cách đánh giá chính xác như trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc dịch tễ học.

Bảng 9: Tác dụng ngoại ý ghi nhận được sau khi đưa ra thị trường theo mức độ thường xuyên dựa trên tỷ lệ các báo cáo tự phát

Rối loạn hệ miễn dịch	
Rất hiếm	Sốc phản vệ, phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ
Rối loạn tâm thần	
Rất hiếm	Lo âu

Rối loạn hệ thần kinh	
Rất hiếm	Co giật (bao gồm giật cơ và co giật cơn lớn), chứng suy giảm trí nhớ, giảm mức độ tỉnh táo, mất tỉnh táo
Rối loạn về mắt	
Rất hiếm	Nhìn mờ
Rối loạn tim	
Rất hiếm	Nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm
Rối loạn mạch	
Rất hiếm	Hạ huyết áp, tăng huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất hiếm	Suy hô hấp, ngừng thở, thở chậm, giảm thông khí, khó thở (xem phần Quá liều)
Rối loạn tiêu hóa	
Rất hiếm	Tắc ruột, khó tiêu
Rối loạn toàn thân và tình trạng vị trí dán	
Rất hiếm	Cảm giác thân nhiệt thay đổi, sốt

Cũng như các thuốc giảm đau opioid khác, sử dụng DUROGESIC® lặp lại nhiều lần sẽ có thể làm cho sự dung nạp thuốc, lệ thuộc thuốc về thể chất và tinh thần có thể tăng lên (xem *Cảnh báo và thận trọng*).
Các triệu chứng cai opioid (như nôn, buồn nôn, tiêu chảy, lo âu, run rẩy) có thể xảy ra ở một số bệnh nhân khi chuyển từ opioid khác sang sử dụng DUROGESIC® hay ngưng sử dụng DUROGESIC® một cách đột ngột (xem *Liều dùng và cách dùng*). Các triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh cũng có ghi nhận được dù cực kỳ hiếm ở người mẹ có sử dụng DUROGESIC® kéo dài trong thời kỳ mang thai (xem *Phụ nữ có thai và cho con bú*)

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Phụ lục 2b - Hướng dẫn sử dụng mới - *PI_Durogesic _ UK SmPC 24May2018 _v1*

(Thay toàn bộ nội dung đã được phê duyệt bằng nội dung mới như sau)

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tính an toàn của DUROGESIC trong điều trị đau mạn tính do hoặc không do ung thư đã được đánh giá trên 1.565 đối tượng người lớn và 289 đối tượng trẻ em tham gia vào 11 nghiên cứu lâm sàng (1 nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược, 7 nghiên cứu nhãn mở có đối chứng với thuốc khác, 3 nghiên cứu nhãn mở không có đối chứng). Các đối tượng này đã dùng ít nhất một liều DUROGESIC và đã cung cấp dữ liệu về tính an toàn. Dựa vào dữ liệu về tính an toàn tổng hợp từ những nghiên cứu lâm sàng này, các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất (nghĩa là tỷ lệ ≥ 10%) là: buồn nôn (35,7%), nôn (23,2%), táo bón (23,1%), buồn ngủ (15,0%), choáng váng (13,1%), và đau đầu (11,8%).

Bảng 5 sau đây liệt kê các phản ứng bất lợi được báo cáo khi dùng DUROGESIC trong những nghiên cứu lâm sàng này bao gồm các phản ứng bất lợi đã nêu trên, và từ kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc trên thị trường.

Các tần suất hiển thị được phân loại theo quy ước sau: rất thường gặp (≥1/10); thường gặp (≥1 /100 đến < 1/10); ít gặp (≥1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (<1/10.000); chưa được biết (không thể ước tính từ dữ liệu lâm sàng có sẵn). Các phản ứng bất lợi được trình bày theo phân loại hệ thống cơ quan và theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng trong mỗi loại tần suất.

Bảng 5: Phản ứng bất lợi ở bệnh nhân người lớn và trẻ em

Phân loại hệ thống/cơ quan	**Tần suất**				
	Rất thường gặp	**Thường gặp**	**Ít gặp**	**Hiếm gặp**	**Chưa được biết**
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn			Sốc phản vệ, phản ứng phản vệ, phản ứng giả phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Chán ăn			
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ, trầm cảm, lo âu, trạng thái lú lẫn, ảo giác	Kích động, mất định hướng, khí sắc hưng cảm		
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ, choáng	Run, dị cảm	Giảm xúc giác, co giật (bao gồm co giật cơ		

	váng, đau đầu		và động kinh cơn lớn), chứng quên, giảm ý thức, mất ý thức		
Rối loạn mắt			Nhìn mờ	Co đồng tử	
Rối loạn tai và mê đạo		Chóng mặt			
Rối loạn tim		Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh	Nhịp tim chậm, chứng xanh tím		
Rối loạn mạch máu		Tăng huyết áp	Hạ huyết áp		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Khó thở	Suy hô hấp, suy kiệt hô hấp	Ngừng thở, giảm thông khí	Thở chậm
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn, nôn, táo bón	Tiêu chảy, khô miệng, đau bụng, đau vùng bụng trên, khó tiêu	Tắc ruột	Tắc ruột không hoàn toàn	
Rối loạn da và mô dưới da		Tăng tiết mồ hôi, ngứa, phát ban, ban đỏ	Mày đay, viêm da dị ứng, rối loạn da, viêm da, viêm da tiếp xúc		
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Co cứng cơ	Co rút cơ		
Rối loạn thận và tiết niệu		Bí tiểu			
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Rối loạn cương dương, rối loạn chức năng tình dục		
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc		Mệt mỏi, phù ngoại biên, suy	Phản ứng tại chỗ dán thuốc, bệnh giống	Viêm da tại chỗ dán thuốc, mày	

		nhược, khó chịu, cảm giác lạnh	như cúm, cảm giác thân nhiệt thay đổi, phản ứng quá mẫn tại chỗ dán thuốc, hội chứng cai thuốc, sốt*	đay tại chỗ dán thuốc	

* tần suất được quy định (ít gặp) dựa trên các phân tích về tỷ lệ gặp chỉ ở các đối tượng người lớn và trẻ em trong các nghiên cứu lâm sàng bị đau không do ung thư.

Trẻ em

Tính an toàn của DUROGESIC được đánh giá trên 289 đối tượng trẻ em (<18 tuổi) trong 3 nghiên cứu lâm sàng về điều trị đau mạn tính hoặc đau liên tục có nguồn gốc ác tính hoặc không ác tính. Các đối tượng này đã dùng ít nhất một liều DUROGESIC và đã cung cấp dữ liệu tính an toàn (xem *Đặc tính dược động học*).

Hồ sơ về tính an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên điều trị với DUROGESIC tương tự như ở người lớn. Không có nguy cơ nào khác ngoài dự kiến được phát hiện trong quần thể trẻ em khi dùng opioid để giảm đau trong các bệnh nặng và dường như không có bất kỳ nguy cơ đặc biệt ở trẻ em liên quan đến dùng DUROGESIC ở trẻ nhỏ từ 2 tuổi khi dùng thuốc đúng theo chỉ dẫn.

Dựa vào dữ liệu tính an toàn tổng hợp từ 3 nghiên cứu lâm sàng trên các đối tượng trẻ em, các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất (nghĩa là tỷ lệ ≥10%) là nôn (33,9%), buồn nôn (23,5%), đau đầu (16,3%), táo bón (13,5%), tiêu chảy (12,8%), và ngứa (12,8%).

Có thể xuất hiện sự dung nạp, sự phụ thuộc về thể chất và về tinh thần khi dùng opioid lặp lại (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Có thể xảy ra các triệu chứng cai thuốc opioid (như buồn nôn, nôn, tiêu chảy, lo âu và run) ở một số bệnh nhân sau khi chuyển từ thuốc giảm đau nhóm opioid trước đó sang DUROGESIC hoặc nếu ngừng trị liệu đột ngột (xem *Liều dùng và cách dùng*).

Hiếm có báo cáo về hội chứng cai thuốc xảy ra ở trẻ sơ sinh khi mẹ sử dụng DUROGESIC lâu dài trong thai kỳ (xem *Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú*).

Đã có báo cáo về các trường hợp hội chứng serotonin khi dùng fentanyl đồng thời với các thuốc có hoạt tính serotonergic mạnh (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc* và *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng bất lợi

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng bất lợi sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là rất quan trọng. Điều này giúp tiếp tục giám sát cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe cần báo cáo bất kỳ trường hợp nghi ngờ phản ứng bất lợi thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.