

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Палексия, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Палексия, 75 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Палексия, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: тапентадол.

Палексия, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 50 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Палексия, 75 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 75 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Палексия, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 100 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 26,04 мг (таблетки 50 мг), 39,06 мг (таблетки 75 мг), 52,08 мг (таблетки 100 мг) (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Палексия, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые белые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н6».

Палексия, 75 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые бледно-жёлтые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н7».

Палексия, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые бледно-розовые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н8».

На поперечном разрезе ядро белого цвета, покрытое очень тонким слоем плёночной оболочки белого, бледно-жёлтого или бледно-розового цвета для таблеток 50 мг, 75 мг и 100 мг соответственно.

**4 КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1 Показания к применению**

Препарат Палексия показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Острый болевой синдром средней и высокой степени тяжести. Препарат применяется лишь при болевом синдроме средней и сильной интенсивности, требующем назначения опиоидных анальгетиков.

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования

Как и при лечении другими анальгетиками с центральным механизмом действия, доза препарата должна подбираться индивидуально в соответствии с выраженностью болевого синдрома, ранее проводимой терапией и возможностью наблюдения за пациентом.

Рекомендуемая начальная доза препарата Палексия в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, для приёма внутрь составляет 50 мг, 75 мг или 100 мг каждые 4 - 6 часов в зависимости от исходной интенсивности боли. В первый день приёма препарата, если не удалось достичь контроля боли, уже через 1 час после приёма начальной дозы может быть принята вторая доза препарата. В последующем, обычная рекомендуемая доза составляет от 50 мг до 100 мг тапентадола каждые 4 - 6 часов и должна быть подобрана для поддержания адекватной анальгезии с приемлемой переносимостью.

Общая начальная суточная доза более 700 мг тапентадола в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, в первый день лечения и поддерживающая суточная доза более 600 мг тапентадола не назначались и поэтому не рекомендуются.

#### Завершение лечения

При одномоментном прекращении приёма тапентадола возможно развитие синдрома «отмены». Рекомендуется постепенное снижение дозы перед полной отменой препарата в целях предупреждения развития синдрома «отмены».

#### Особые группы пациентов

##### Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с лёгкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется.

Опыта применения у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек нет, поэтому применение препарата в данной группе пациентов противопоказано.

##### Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы у пациентов с лёгкой печёночной недостаточностью не требуется. Необходимо соблюдать осторожность при назначении пациентам с умеренно выраженной печёночной недостаточностью. Лечение у таких пациентов следует начинать с 50 мг тапентадола в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, не чаще одного раза каждые 8 часов (максимум три дозы в сутки). Дальнейшая терапия должна быть направлена на поддержание анальгетического эффекта с приемлемым уровнем переносимости, что достигается увеличением или уменьшением интервала между приёмами препарата.

Опыта применения у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени нет, и поэтому применение у данной группы пациентов противопоказано.

##### Пациенты пожилого возраста (от 65 лет и старше)

В целом, рекомендованные дозы для пожилых пациентов с нормальной функцией печени и почек такие же, как и для пациентов среднего возраста с нормальной функцией почек и печени. Поскольку у пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек и печени, следует соблюдать осторожность при выборе дозы и не превышать рекомендуемые.

##### Дети

Препарат Палексия противопоказан к применению пациентам в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

#### Способ применения

Препарат Палексия в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, принимают внутрь целиком с достаточным количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая и не растворяя.

Препарат Палексия в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, может назначаться как до, так и после приёма пищи.

#### 4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к тапентадолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- в ситуациях, когда противопоказаны препараты-агонисты мю-опиоидных рецепторов, т.е. у пациентов со значительным угнетением дыхания (при невозможности наблюдения или отсутствии реанимационного оборудования), а также у пациентов с обострением или тяжёлой бронхиальной астмой или гиперкапнией;
- наличие или подозрение на паралитическую непроходимость кишечника;
- острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками центрального действия и психотропными препаратами;
- у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) или принимавших их в течение последних 14 дней;
- тяжёлая почечная недостаточность;
- тяжёлая печёночная недостаточность;
- возраст до 18 лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

Препарат Палексия должен применяться с осторожностью:

- при повышенном риске неправильного применения или злоупотребления препаратом;
- при нарушении функции дыхания;
- у пациентов с черепно-мозговой травмой и угнетением сознания;
- у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе или любыми состояниями, которые увеличивают риск развития судорог;
- у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести;
- у пациентов с патологией желчевыводящих путей и острым панкреатитом;
- у пациентов с пониженным артериальным давлением.

Рекомендуется постепенное снижение дозы препарата Палексия перед полной отменой.

Необходима осторожность при одновременном применении препарата Палексия с серотонинергическими препаратами, в том числе с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными средствами, в связи с риском развития серотонинового синдрома.

Тапентадол не следует применять дольше, чем это строго необходимо, ни при каких обстоятельствах. Если с учетом характера и тяжести заболевания необходимо длительное лечение боли, должен проводиться тщательный и регулярный контроль (при необходимости с перерывами в лечении), чтобы определить необходимость дальнейшего лечения и его продолжительность.

##### Возможное злоупотребление препаратом

Существует потенциальный риск злоупотребления препаратом Палексия. Это следует учитывать при назначении препарата в ситуациях, когда есть опасность неправильного применения, злоупотребления препаратом или передачи препарата другим лицам.

Все пациенты, получавшие лечение препаратами-агонистами мю-опиоидных рецепторов, подлежат тщательному контролю в отношении злоупотребления препаратом и зависимости.

##### Риск, связанный с одновременным применением седативных лекарственных средств, таких как бензодиазепины или родственные им соединения

Одновременное применение препарата Палексия и седативных лекарственных средств, таких как бензодиазепины или родственные им соединения, может усилить седативный

эффект, привести к угнетению дыхания, вплоть до комы и смерти. Ввиду этих рисков одновременное назначение с этими седативными лекарственными средствами допускается только тем пациентам, у которых отсутствует возможность альтернативных методов лечения. В случае принятия решения о назначении препарата Палексия одновременно с седативными лекарственными средствами рекомендуется снижение дозы одного или обоих лекарственных средств и сокращение продолжительности комбинированной терапии до минимума.

Требуется тщательное наблюдение за пациентами для контроля признаков и симптомов угнетения дыхания и седации. В данном отношении настоятельно рекомендуется проинформировать пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход, об этих симптомах.

#### Угнетение дыхания

В высоких дозах и у пациентов с повышенной чувствительностью к агонистам мю-опиоидных рецепторов тапентадол может провоцировать дозозависимое угнетение дыхания. По этой причине пациентам с нарушением функции дыхания препарат Палексия должен назначаться с осторожностью. Следует рассмотреть возможность применения анальгетиков, не относящихся к агонистам мю-опиоидных рецепторов, а препарат Палексия у таких пациентов должен применяться только под тщательным медицинским наблюдением и в минимальных эффективных дозах. При угнетении дыхания лечение должно проводиться как и в случае угнетения дыхания на фоне применения любого другого агониста мю-опиоидных рецепторов.

#### Черепно-мозговая травма и повышение внутричерепного давления

Как и при применении других препаратов – агонистов мю-опиоидных рецепторов, тапентадол не должен назначаться пациентам, которые могут оказаться особенно чувствительными к патофизиологическим реакциям, развивающимся при увеличении парциального давления углекислого газа в интракраниальных сосудах и ткани мозга, например, при повышении внутричерепного давления, угнетении сознания или коме. Анальгетики, характеризующиеся сродством к мю-опиоидным рецепторам, могут маскировать клинические проявления черепно-мозговой травмы. Препарат Палексия должен применяться с осторожностью у пациентов с черепно-мозговой травмой и опухолями головного мозга.

#### Судороги

Систематического изучения тапентадола у пациентов с судорожным синдромом не проводилось. Тем не менее, подобно другим анальгетикам со сродством к мю-опиоидным рецепторам, препарат Палексия должен назначаться с осторожностью пациентам с судорожным синдромом в анамнезе или любыми состояниями, которые подвергают пациента риску развития судорог.

#### Печёночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени выявлено повышение сывороточных концентраций тапентадола по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Препарат Палексия должен применяться с осторожностью у пациентов с умеренно выраженной печёночной недостаточностью. Препарат Палексия у пациентов с тяжёлым нарушением функции печени не изучался, и поэтому противопоказан к применению у данной группы пациентов.

#### Применение при патологии поджелудочной железы и желчных протоков

Препараты, обладающие сродством к мю-опиоидным рецепторам, могут вызывать спазм сфинктера Одди. Препарат Палексия должен применяться с осторожностью у пациентов с патологией желчных путей и острым панкреатитом.

#### Расстройства дыхания, связанные со сном

Опиоиды могут вызывать расстройства дыхания, связанные со сном, включая центральное апноэ сна (ЦАС) и гипоксемию, связанную со сном. Применение опиоидов дозозависимо повышает риск ЦАС. Для пациентов с ЦАС следует рассмотреть вопрос о снижении общей дозы наркотического анальгетика (опиоида).

#### Надпочечниковая недостаточность

При применении опиоидов отмечались случаи надпочечниковой недостаточности, чаще всего при применении более одного месяца. Применение тапентадола может привести к риску развития надпочечниковой недостаточности. Проявление надпочечниковой недостаточности может включать неспецифические симптомы и признаки, в том числе тошноту, рвоту, анорексию, утомляемость, слабость, головокружение и низкое артериальное давление. При подозрении на надпочечниковую недостаточность необходимо в кратчайшие сроки подтвердить диагноз результатами диагностических исследований. При постановке диагноза надпочечниковая недостаточность требуется лечение физиологическими заместительными дозами кортикостероидов. Необходимо постепенно снижать дозу опиоида для обеспечения возможности восстановления функции надпочечников и продолжать лечение кортикостероидами до ее восстановления. Возможен прием других опиоидов, поскольку в некоторых случаях отмечалось применение других опиоидов без рецидива надпочечниковой недостаточности. Имеющиеся данные не дают возможности охарактеризовать какие-либо определенные опиоиды, применение которых с большей вероятностью вызывает развитие надпочечниковой недостаточности.

Длительное применение тапентадола может привести к риску снижения уровня половых гормонов.

#### Синдром «отмены»

При одномоментном прекращении приёма тапентадола возможно развитие синдрома «отмены». Возможно появление следующих симптомов: тревога, повышенное потоотделение, бессонница, озноб, боль, тошнота, тремор, диарея, симптомы со стороны верхних дыхательных путей, пилоэрекция и, редко, галлюцинации. В целях профилактики синдрома «отмены» рекомендуется постепенное снижение дозы препарата перед полной отменой.

#### Угнетение центральной нервной системы

Одновременное применение тапентадола с другими анальгетиками-агонистами мю-опиоидных рецепторов, средствами для наркоза, производными фенотиазина, транквилизаторами, седативными препаратами, снотворными и другими препаратами, угнетающими деятельность центральной нервной системы (ЦНС), включая алкоголь и наркотики, может усиливать угнетение ЦНС. Лекарственные взаимодействия, ведущие к глубокой седации и коме могут развиваться в случае одновременного применения этих препаратов с тапентадолом. Если такая комбинация необходима, следует решить вопрос о снижении дозы одного из препаратов.

#### Снижение артериального давления

Препарат Палексия может вызвать значительное снижение артериального давления особенно у пациентов с гиповолемией или принимающих одновременно с тапентадолом препараты, снижающие тонус периферических сосудов (например, производные фенотиазина, средства для наркоза).

#### Гипералгезия



Применение опиоидных анальгетиков связано с риском развития индуцированной опиоидами гипералгезии (опиоид-индуцированная гипералгезия). Чаще данное состояние возникает при длительном применении опиоидных анальгетиков и/или в высоких дозах, диагностика гипералгезии затруднена, что может привести к повышению дозы опиоидов, таким образом, увеличивая риск угнетения дыхания.

#### Серотониновый синдром

Имеются сообщения о развитии угрожающего жизни серотонинового синдрома при одновременном применении тапентадола даже в терапевтических дозах с серотонинергическими препаратами: селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами, триптанами, препаратами, оказывающими воздействие на серотонинергическую передачу в центральной нервной системе (например, миртазапин, тразодон и трамадол), и препаратами, нарушающими метаболизм серотонина (например, ингибиторами МАО). Возможными симптомами серотонинового синдрома могут быть, например: спутанность сознания, возбуждение, кома, тахикардия, повышение температуры тела, нарушение координации движений, тошнота, рвота и диарея.

Тапентадол должен применяться с осторожностью у пациентов с адренокортикальной недостаточностью (например, при болезни Аддисона), у пациентов с алкогольным делирием, токсическим психозом, с микседемой и гипотиреозом, а также при гипертрофии предстательной железы и стриктурах уретры.

#### Дети

Безопасность и эффективность препарата Палексия у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Поэтому не рекомендуется применять препарат Палексия в этой возрастной группе.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Седативные лекарственные средства, такие как бензодиазепины или родственные им препараты

Одновременное применение препарата Палексия с такими лекарственными средствами, как бензодиазепины или другие препараты, вызывающими угнетение дыхания или ЦНС (другие опиоиды, противокашлевые средства или средства для лечения синдрома «отмены», барбитураты, нейролептики, блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, алкоголь) усиливает седативный эффект, повышает риск угнетения дыхания, вплоть до комы и смерти в связи с аддитивным эффектом угнетения ЦНС. В связи с этим при необходимости в комбинированном лечении препаратом Палексия с препаратом, вызывающим угнетение дыхания или ЦНС, рекомендуется снижение дозы одного или обоих препаратов и сокращение продолжительности одновременного применения.

Препарат Палексия может вызывать судороги и усиливать действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов, антипсихотических средств и других лекарственных средств, понижающих порог судорожной готовности, таким образом приводя к развитию судорог.

#### Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении тапентадола с агонистами-антагонистами мю-опиоидных рецепторов (например, пентазоцин, налбуфин) или частичными агонистами мю-опиоидных рецепторов (например, бупренорфин). При

одновременном применении с бупренорфином была отмечена необходимость повышения дозы агонистов мю-опиоидных рецепторов, и в данных обстоятельствах необходим тщательный мониторинг таких побочных эффектов, как угнетение дыхания.

Имеются сообщения о развитии серотонинового синдрома, по времени совпадавшего с одновременным применением тапентадола и серотонинергических препаратов, например, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗНС) и трициклических антидепрессантов. Одновременное применение тапентадола с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными препаратами также может привести к риску развития серотонинового синдрома. Серотониновый синдром вероятен, когда наблюдается одно из следующих явлений:

- Спонтанный клонус.
- Индуцированный клонус или опсоклонус с психомоторным возбуждением или повышенным потоотделением.
- Тремор и гиперрефлексия.
- Гипертонус и температура тела выше 38°C, а также индуцированный клонус или опсоклонус.

Отмена серотонинергических препаратов обычно приводила к быстрому исчезновению симптомов. Терапия определяется характером и выраженностью симптомов.

Поскольку основным путём метаболизма тапентадола является конъюгация с глюкуроновой кислотой с участием изоферментов UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7, одновременное применение с мощными ингибиторами этих изоферментов (такими как кетоконазол, флуконазол, меклофенамовая кислота) может увеличивать системную экспозицию тапентадола.

Пациентам, находящимся на лечении тапентадолом, следует соблюдать осторожность в начале и при окончании одновременного применения мощных индукторов микросомальных ферментов печени (например, рифампицина, фенobarбитала, препаратов зверобоя продырявленного), поскольку это может привести соответственно к снижению эффективности или риску возникновения побочных эффектов.

Тапентадол противопоказан пациентам, получающим ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) или принимавшим их последние 14 дней, т.к. возможно повышение содержания норадреналина, что может вызвать побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как гипертонический криз.

При одновременном применении тапентадола с напроксеном и пробенецидом наблюдался рост AUC тапентадола на 17 % и 57 % соответственно. При одновременном применении с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой никаких изменений фармакокинетических показателей тапентадола не наблюдалось.

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

##### **Беременность**

Данные о применении тапентадола во время беременности ограничены. В исследованиях на животных тератогенного действия, связанного с тапентадолом, не обнаружено. Однако в дозах, превышающих верхнюю границу терапевтической, были выявлены задержка эмбрионального развития и эмбриотоксичность (эффекты на центральную нервную систему, связанные с агонизмом к мю-опиоидным рецепторам). Было выявлено воздействие на постнатальное развитие потомства при назначении тапентадола в дозах, не вызывавших нежелательных явлений у беременных самок.

Применение препарата Палексия во время беременности допустимо, только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Длительное применение матерью опиоидов во время беременности подвергает плод опасности. У новорожденных могут наблюдаться последующие проявления неонатального синдрома отмены опиоидов.

Влияние тапентадола при применении во время родов неизвестно. Применять тапентадол в родах и непосредственно перед родами не рекомендуется. В силу сродства тапентадола к мю-опиоидным рецепторам, новорождённые, чьи матери принимали тапентадол, должны тщательно наблюдаться на предмет возможного развития угнетения дыхания.

#### Лактация

Информация по экскреции тапентадола в грудное молоко ограничена. Физико-химические и фармакодинамические/токсикологические данные по тапентадолу указывают на экскрецию в грудное молоко, поэтому риск воздействия на вскармливаемого ребенка не может быть исключён. Препарат Палексия не следует назначать в период грудного вскармливания.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Как и другие препараты-агонисты мю-опиоидных рецепторов, Палексия может негативно влиять на способность к управлению автотранспортом и сложными механизмами, т.к. оказывает влияние на центральную нервную систему. Особенно часто такое действие возможно в начале лечения, при любых изменениях дозы препарата, при одновременном приёме с транквилизаторами или алкоголем. Пациенты должны воздерживаться от вождения автомобиля и занятий потенциально опасными видами деятельности.

### **4.8 Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Примерно у 65 % пациентов, принимавших препарат Палексия в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, наблюдались побочные действия, преимущественно лёгкой или умеренной интенсивности. Наиболее частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (тошнота, головокружение, рвота, сонливость и головная боль).

#### Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены побочные действия препарата Палексия, выявленные при его применении. В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке убывания значимости. Частоту определяют следующим образом:

очень часто ( $\geq 1/10$ ),

часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ),

нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ),

редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ),

очень редко ( $< 1/10000$ ),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

| Системно-органные классы              | Частота                        |                                         |                                             |                                             |                    |
|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
|                                       | Очень часто<br>( $\geq 1/10$ ) | Часто<br>( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ ) | Нечасто<br>( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ ) | Редко<br>( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ ) | Частота неизвестна |
| Нарушения со стороны иммунной системы |                                |                                         |                                             | Гиперчувствительность*                      |                    |
| Нарушения со стороны обмена           |                                | Снижение аппетита                       |                                             |                                             |                    |



|                                                                                |                                           |                                                                                  |                                                                                                                                                        |                                                     |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|
| веществ и питания                                                              |                                           |                                                                                  |                                                                                                                                                        |                                                     |           |
| Нарушения психики                                                              |                                           | Тревога, спутанность сознания, галлюцинации, нарушения сна, необычные сновидения | Подавленное настроение, дезориентация в месте и во времени, психомоторное возбуждение, повышенная возбудимость, беспокойство, эйфория                  | Патологическое мышление                             | Делирий** |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головокружение, сонливость, головная боль | Тремор                                                                           | Расстройства внимания, нарушение памяти, предобморочное состояние, седация, атаксия, дизартрия, гипестезии, парестезии, непроизвольные сокращения мышц | Судороги, угнетение сознания, нарушения координации |           |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                                           |                                                                                  | Нарушение зрения                                                                                                                                       |                                                     |           |
| Нарушения со стороны сердца                                                    |                                           |                                                                                  | Увеличение частоты сердечных сокращений, ощущение сердцебиения                                                                                         | Снижение частоты сердечных сокращений               |           |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   |                                           | «Приливы»                                                                        | Снижение артериального давления                                                                                                                        |                                                     |           |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                           |                                                                                  | Угнетение дыхания, снижение насыщения крови кислородом, одышка                                                                                         |                                                     |           |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного                                       | Тошнота, рвота                            | Запор, диарея, диспепсия, сухость во                                             | Дискомфорт в животе                                                                                                                                    | Нарушение эвакуации содержимого желудка             |           |

|                                                               |  |                                                         |                                                                                                            |  |  |
|---------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| тракта                                                        |  | рту                                                     |                                                                                                            |  |  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  |  | Зуд, гипергидроз, сыпь                                  | Крапивница                                                                                                 |  |  |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани |  | Мышечные спазмы                                         | Ощущение тяжести                                                                                           |  |  |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей              |  |                                                         | Затруднение мочеиспускания, поллакиурия                                                                    |  |  |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения               |  | Астения, усталость, ощущение изменения температуры тела | Синдром «отмены», отёк, необычные ощущения, ощущение опьянения, раздражительность, чувство расслабленности |  |  |

Примечание: \*При пострегистрационном применении препарата сообщалось о редких случаях ангионевротического отёка, анафилаксии и анафилактического шока.

\*\* Случаи делирия в течение пострегистрационного периода были выявлены у пациентов с такими дополнительными факторами риска, как злокачественная опухоль и пожилой возраст.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

При приёме препарата Палексия внутрь в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, длительностью до 90 дней отмечены случаи слабо выраженного синдрома «отмены» при резком прерывании терапии, по тяжести они классифицировались как лёгкие. Тем не менее, врачи должны принимать во внимание возможность возникновения синдрома «отмены» и обеспечить необходимое лечение в случае его возникновения.

При пострегистрационном применении тапентадола были получены сообщения о возникновении у пациентов суицидальных мыслей. Причинно-следственной связи между возникновением суицидальных мыслей и применением тапентадола не установлено.

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### 4.9 Передозировка

Данные по передозировке очень ограничены.

##### Симптомы

Следует ожидать присущих всем препаратам, обладающим центральным анальгетическим действием и характеризующимся сродством к мю-опиоидным рецепторам симптомов - миоз, рвота, коллапс, нарушение сознания вплоть до комы, судороги и угнетение дыхания с возможностью его остановки.

С увеличением дозы тапентадола может возрасти риск развития симптомов передозировки. Титрование дозы следует проводить поэтапно под тщательным контролем лечащего врача.

##### Лечение

Лечение передозировки должно быть сосредоточено на устранении симптомов стимуляции мю-опиоидных рецепторов. При подозрении на передозировку тапентадола основное внимание должно быть уделено восстановлению проходимости дыхательных путей и применению управляемой или контролируемой вентиляции лёгких. Полные антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налоксон, являются специфичными антидотами в отношении угнетения дыхания, связанного с передозировкой наркотических анальгетиков. Угнетение дыхания после передозировки может превышать продолжительность действия антагониста опиоидных рецепторов. Назначение антагониста опиоидных рецепторов не заменяет непрерывного контроля состояния дыхательных путей, контроля нарушений дыхания и кровообращения, развившихся в результате передозировки наркотических анальгетиков. Если ответ на введение антагонистов опиоидных рецепторов недостаточный или кратковременный, возможно введение дополнительного количества антагониста.

Очищение желудочно-кишечного тракта может проводиться с целью удаления не абсорбировавшегося тапентадола. Применение активированного угля или промывание желудка может быть выполнено в течение 2 часов после приёма внутрь. Перед очищением желудочно-кишечного тракта необходимо обезопасить дыхательные пути.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

##### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; опиоиды; другие опиоиды.

Код АТХ: N02AX06.

##### Механизм действия

Тапентадол – мощный анальгетик, являющийся агонистом мю-опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов.

Тапентадол продемонстрировал эффективность при боли ноцицептивного, нейропатического, висцерального генеза и при боли, вызванной воспалительным процессом. В ходе клинических исследований была подтверждена обезболивающая эффективность тапентадола при ноцицептивных болях (в том числе послеоперационных ортопедических и абдоминальных болях, а также хронических болях при остеоартрите бедра или колена).

##### Действие на сердечно-сосудистую систему

При тщательном изучении интервала QT, никаких эффектов от приёма терапевтических и превышающих терапевтические доз тапентадола в отношении интервала QT установлено

не было. Тапентадол не оказывал значимых эффектов и на другие параметры ЭКГ (частоту сердечных сокращений, интервал PR, комплекс QRS, морфологию зубца Т и U).

#### Действие на эндокринную систему

Опиоиды ингибируют секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и лютеинизирующего гормона (ЛГ) у человека. Кроме того, они стимулируют секрецию пролактина, гормона роста (ГР) и секрецию поджелудочной железой инсулина и глюкагона.

Длительное применение опиоидов может оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, приводя к андрогенной недостаточности, которая проявляется в снижении либидо, импотенции, эректильной дисфункции, аменорее или бесплодии.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

После приёма внутрь препарата Палексия в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, тапентадол быстро и полностью абсорбируется. Средняя абсолютная биодоступность после приёма внутрь однократной дозы натошак в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, составляет примерно 32% ввиду интенсивного пресистемного метаболизма. Максимальные концентрации тапентадола в плазме крови наблюдаются через 1,25 часа после приёма внутрь таблеток, покрытых плёночной оболочкой. Пропорциональный дозе рост  $C_{\max}$  (максимальная концентрация) и AUC (площадь под кривой «концентрация – время») отмечен после приёма внутрь таблеток, покрытых плёночной оболочкой, в пределах терапевтического диапазона доз.

Долговременный приём тапентадола внутрь (каждый 6 часов) в дозах от 75 мг до 175 мг, в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, показал, что коэффициент накопления тапентадола составляет от 1,4 до 1,7 и от 1,7 до 2,0 для его основного метаболита – тапентадола-О-глюкуронида, что главным образом определялось по интервалу дозирования и периоду полувыведения тапентадола. Равновесная концентрация тапентадола в плазме крови достигается на вторые сутки после начала приёма внутрь таблеток, покрытых плёночной оболочкой.

### Влияние пищи

AUC и  $C_{\max}$  возрастают на 25 % и 16 % соответственно при приёме внутрь таблеток, покрытых плёночной оболочкой, после приёма жирной высококалорийной пищи. Время достижения  $C_{\max}$  откладывается на 1,5 ч при приёме высококалорийной пищи. Это было расценено клинически незначимым. Препарат Палексия можно принимать внутрь как до, так и после приёма пищи.

### Распределение

Тапентадол имеет большой объём распределения. После внутривенного введения тапентадола объём распределения в терминальной фазе элиминации ( $V_d$ ) составляет  $540 \pm 98$  литра. Связывание с белками плазмы крови низкое и не превышает 20%.

### Биотрансформация

Тапентадол подвергается выраженному метаболизму. Около 97 % соединения метаболизируется. Основным путём метаболизма тапентадола является конъюгация с глюкуроновой кислотой. После приёма внутрь примерно 70 % дозы экскретируется в мочу в виде конъюгированных форм (55 % глюкуронида и 15 % сульфата тапентадола). Уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УГТ) является основным ферментом, участвующим в процессе глюкуронирования (главным образом изоферменты UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7). В общей сложности 3 % тапентадола экскретируется в мочу в неизменённом виде. Тапентадол также метаболизируется до N-дезметилтапентадола (13 %) под действием изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 и до гидрокситапентадола (2 %) под действием изофермента CYP2D6, которые далее подвергаются конъюгации. По этой причине, метаболизм тапентадола, опосредованный через систему изоферментов цитохрома P450, имеет меньшее значение по сравнению с глюкуронированием.

Ни один из метаболитов тапентадола не обладает анальгетическим действием.

#### Элиминация

Тапентадол и его метаболиты экскретируются почти полностью (99 %) почками. Общий клиренс после внутривенного введения составляет  $1530 \pm 177$  мл/мин. Конечный период полувыведения после приёма тапентадола внутрь в таблетках, покрытых плёночной оболочкой, составляет в среднем 4 часа.

#### Особые категории пациентов

##### *Почечная недостаточность*

AUC и  $C_{\max}$  тапентадола сопоставимы у пациентов с различной степенью функциональной активности почек (от нормы до тяжёлого нарушения). И наоборот, с нарастанием выраженности почечной недостаточности отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) тапентадола-О-глюкуронида. У пациентов с лёгким, умеренным и тяжёлым нарушением функции почек отмечалось повышение AUC тапентадола-О-глюкуронида в 1,5, 2,5 и 5,5 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек соответственно.

##### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с нарушением функции печени приём тапентадола внутрь характеризовался более высокой AUC и концентрацией в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Отношения фармакокинетических показателей тапентадола для групп пациентов с лёгкой и умеренной печёночной недостаточностью при сравнении с группой пациентов с нормальной функцией печени составили 1,7 и 4,2 соответственно для AUC; 1,4 и 2,5 соответственно для  $C_{\max}$ ; и 1,2 и 1,4 соответственно для периода полувыведения. Скорость образования тапентадола-О-глюкуронида у пациентов с более выраженным нарушением функции печени ниже.

##### *Пожилые пациенты*

AUC тапентадола сходна у пожилых (65-78 лет) и пациентов среднего возраста (19-43 года), при этом у пожилых пациентов средняя величина  $C_{\max}$  на 16 % ниже, чем у пациентов среднего возраста.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Тапентадол главным образом метаболизируется посредством 2 фазы (глюкуронирования), и только малое количество метаболизируется через окислительные процессы 1 фазы.

Поскольку глюкуронирование является системой высоких возможностей с низким аффинитетом, какое-либо клинически значимое взаимодействие, связанное с глюкуронированием, маловероятно. Это подтверждено опытом одновременного применения тапентадола с напроксеном и пробенецидом, наблюдался рост AUC тапентадола на 17 % и 57 % соответственно. При одновременном применении с парацетамолом и ацетилсалициловой кислотой никаких изменений фармакокинетических показателей тапентадола не наблюдалось.

Тапентадол не является индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P450. Поэтому клинически значимые взаимодействия, опосредуемые через систему изоферментов цитохрома P450, маловероятны.

Фармакокинетика тапентадола не менялась под влиянием увеличения pH или перистальтики желудочно-кишечного тракта, вызванных омепразолом и метоклопрамидом соответственно.

Связывание тапентадола с белками плазмы крови низкое (примерно 20 %). По этой причине вероятность фармакокинетических взаимодействий за счёт замещения из связи с белками плазмы мала.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Тапентадол не обладает мутагенным и генотоксическим действием. Получены отрицательные результаты в тесте Эймса. Противоречивые результаты наблюдались в исследовании хромосомных aberrаций *in vitro*, но после повторения теста результаты



были явно отрицательными. В исследовании *in vivo* тапентадол не был генотоксичным при определении двух конечных точек - аберрации хромосом и внепланового синтеза ДНК - при исследованиях до максимально допустимой дозы. Результаты длительных доклинических исследований показали отсутствие потенциального канцерогенного риска, который имел бы значение для человека.

Тапентадол не влиял на фертильность самок и самцов крыс, но внутриутробная выживаемость плода снижалась при высоких дозах тапентадола. Тапентадол не проявлял тератогенного действия у крыс и кроликов после внутривенного и подкожного введения. Однако, при применении в дозах, превышающих верхнюю границу терапевтической, были выявлены задержка эмбрионального развития и эмбриотоксичность (эффекты на ЦНС, связанные с агонизмом к мю-опиоидным рецепторам). После внутривенного введения у крыс наблюдалось снижение внутриутробной выживаемости.

Было выявлено воздействие на постнатальное развитие потомства при назначении тапентадола в дозах, не вызывавших нежелательных явлений у беременных самок. Детёныши подвергались воздействию непосредственно через молоко (с первого по четвёртый день после родов). Не было обнаружено влияния на неврологические поведенческие параметры.

Выведение с грудным молоком изучалась у детёнышей крыс, матерям которых вводили тапентадол. Детёныши подвергались воздействию тапентадола и его основного метаболита – тапентадола-О-глюкуронида – в зависимости от дозы. Результаты исследования доказывают, что тапентадол выделяется с грудным молоком.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Палексия, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон-К30

Магния стеарат

Белая плёночная оболочка (Опадрай® II белый 85F18422)

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350

Тальк.

Палексия, 75 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон-К30

Магния стеарат

Жёлтая плёночная оболочка (Опадрай® II жёлтый 85F32072)

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350

Тальк

Железа оксид жёлтый (E172)

Железа оксид красный (E172).

Палексия, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат  
Кроскармеллоза натрия  
Повидон-К30  
Магния стеарат  
*Розовая плёночная оболочка (Опадрай® II розовый 85F24141)*  
Поливиниловый спирт  
Титана диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Тальк  
Железа оксид жёлтый (E172)  
Железа оксид красный (E172)  
Железа оксид чёрный (E172).

## **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3 Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Препарат относится к Перечню лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету в Российской Федерации.

При температуре не выше 30 °С.

## **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток, покрытых плёночной оболочкой, в контурной ячейковой упаковке ПВХ/ПВДХ/алюминий. По 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

## **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Германия

Грюненталь ГмбХ

52078, Ахен, Циглерштрассе, 6.

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Нижфарм»

603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88

E-mail: [med@nizhpharm.ru](mailto:med@nizhpharm.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(004753)-(ПГ-RU)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 29 февраля 2024

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Палексия доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>