

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

Палексия ретард, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Палексия ретард, 100 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Палексия ретард, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Палексия ретард, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Палексия ретард, 250 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тапентадол.

Палексия ретард, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Палексия ретард, 100 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Палексия ретард, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Палексия ретард, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Палексия ретард, 250 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг тапентадола (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Палексия ретард, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Белые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н1».

Палексия ретард, 100 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Бледно-желтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н2».

Палексия ретард, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Бледно-розовые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н3»

Палексия ретард, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Бледно-оранжевые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н4».

Палексия ретард, 250 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Коричнево-красные продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, на одной стороне гравировка – логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н5».

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета, покрытое очень тонким слоем оболочки белого, бледно-желтого, бледно-розового, бледно-оранжевого или коричнево-красного цвета для таблеток 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг и 250 мг соответственно.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Препарат Палексия ретард следует принимать дважды в сутки, приблизительно через каждые 12 часов, независимо от приёма пищи.

Начало лечения

а) пациенты, не принимающие наркотические анальгетики:

Следует начинать терапию с дозы 50 мг тапентадола два раза в сутки.

б) пациенты, принимающие наркотические анальгетики:

При переходе с других наркотических анальгетиков на препарат Палексия ретард и выборе начальной дозы следует принимать во внимание характеристики ранее назначавшегося препарата, частоту его приема и среднюю суточную дозу.

Подбор дозы и поддерживающая терапия

После начала лечения, под тщательным наблюдением врача, доза должна подбираться индивидуально до достижения адекватного обезболивания при минимуме побочных эффектов.

Имеющийся опыт показывает, что режим подбора дозы с увеличением на 50 мг тапентадола два раза в сутки каждые 3 дня у большинства пациентов оказывается достаточным для достижения адекватного контроля боли.

Суточная доза тапентадола свыше 500 мг в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, не назначалась, поэтому в таких дозах препарат применять не рекомендуется.

Завершение лечения

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции доз у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется. Опыта применения у пациентов с тяжелым нарушением функции почек нет, поэтому применение препарата в данной группе пациентов противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции доз у пациентов с легкой печеночной недостаточностью не требуется. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Палексия ретард пациентам с умеренно выраженной печеночной недостаточностью. Лечение таких пациентов следует начинать с 50 мг тапентадола в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, не чаще одного раза в сутки. Дальнейшая терапия должна быть направлена на поддержание анальгетического эффекта с приемлемым уровнем переносимости.

Опыта применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени нет, поэтому применение в данной группе 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 ретард противопоказан к применению пациентам в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

Способ применения

Таблетку необходимо принять внутрь с достаточным количеством жидкости, не разжевывая, не разламывая и не растворяя.

Оболочка таблетки тапентадола может не перевариться полностью, поэтому она может быть видна в стуле пациента. Это не имеет клинического значения, так как всасывание действующего вещества таблетки уже произойдет.

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 тяжелой 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;
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Палексия ретард 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 ретард перед полной отменой.

Необходима осторожность при одновременном применении препарата Палексия ретард с серотонинергическими препаратами, в том числе с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными средствами.

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 ретард. 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 ретард 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 ретард 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 ретард должен назначаться с осторожностью. Следует рассмотреть возможность применения анальгетиков, не относящихся к агонистам мю-опиоидных рецепторов, а препарат Палексия ретард 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 ретард должен применяться с осторожностью у пациентов с черепно-мозговой травмой и опухолью 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 ретард должен назначаться с осторожностью пациентам с судорожным синдромом в анамнезе или любыми состояниями, которые подвергают пациента риску развития судорог. При этом тапентадол может увеличивать риск развития судорог у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, понижающие порог судорожной готовности.

Печёночная недостаточность

У пациентов с лёгкой и умеренной печёночной недостаточностью выявлено соответственно 2-кратное и 4,5-кратное повышение системной экспозиции по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Препарат Палексия ретард должен применяться с осторожностью у пациентов с умеренно выраженной печёночной недостаточностью. Препарат Палексия ретард 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 ретард должен применяться с осторожностью у пациентов с патологией желчевыводящих 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. 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.

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.

Снижение артериального давления

Препарат Палексия ретард 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, у пациентов с микседемой и гипотиреозом, а также при гипертрофии предстательной железы и стриктурах уретры.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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 ретард 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_1 -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 ретард с препаратом, вызывающим угнетение дыхания или ЦНС, рекомендуется снижение дозы одного или обоих препаратов и сокращение продолжительности одновременного применения.

Препарат Палексия ретард может вызывать судороги и усиливать действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (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. 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 путем 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 ферментных систем печени (например, рифампицина, фенobarбитала, препаратов зверобоя), 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.

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 ретард 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 во время родов и непосредственно перед родами не рекомендуется. В силу сродства тапентадола к мю-опиоидным рецепторам, новорожденные, чьи матери принимали тапентадол, должны тщательно наблюдаться в связи с возможностью 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 исключен. Препарат Палексия ретард 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 ретард 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 приеме 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 60% пациентов, принимавших препарат Палексия ретард в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, наблюдались побочные действия, преимущественно легкой или умеренной интенсивности. Наиболее частыми из них были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (тошнота, головокружение, запор, головная боль и сонливость).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены побочные действия препарата Палексия ретард, 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	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность*		
Нарушения метаболизма и питания		Снижение аппетита	Снижение массы тела		
Психические нарушения		Нарушения сна, тревога, подавленное настроение, повышенная возбудимость, беспокойство	Необычные сновидения, нарушения восприятия, дезориентация в месте и во времени, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, эйфория	Лекарственная зависимость, патологическое мышление	Делирий**
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль, сонливость	Непроизвольные сокращения мышц, тремор, расстройства внимания	Парестезии, гипестезии, нарушение равновесия, седация, обморок, нарушение памяти, когнитивные нарушения, угнетение сознания, дизартрия	Нарушения координации, предобморочное состояние, судороги	
Нарушения со стороны органа			Нарушение зрения		

зрения					
Нарушения со стороны сердца			Увеличение частоты сердечных сокращений, снижение частоты сердечных сокращений, ощущение сердцебиения		
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы»	Снижение артериального давления		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка		Угнетение дыхания	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, запор	Рвота, диарея, диспепсия	Дискомфорт в животе	Нарушение эвакуации содержимого желудка	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, гипергидроз, сыпь	Крапивница		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Поллакиурия, затруднение мочеиспускания		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Сексуальная дисфункция		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Усталость, сухость слизистой оболочки (рта, глаз и горла), астения, ощущение изменения температуры тела, отеки	Синдром «отмены», раздражительность, необычные ощущения	Ощущение опьянения, чувство расслабленности	

Примечание: *При пострегистрационном применении препарата сообщалось о редких случаях ангионевротического отека, 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 приеме препарата Палексия ретард внутрь в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, длительностью до 1 года отмечены случаи слабо выраженного синдрома «отмены» при резком прерывании терапии, по тяжести они классифицировались как легкие. Тем не менее, врачи должны принимать во внимание возможность возникновения синдрома «отмены» и обеспечить необходимое лечение в случае его возникновения.

Риск возникновения суицидальных мыслей выше у пациентов, страдающих от хронической боли. Кроме того, лекарственные препараты с выраженным влиянием на моноаминергическую систему увеличивают риск суицидального поведения у пациентов, страдающих от депрессии, особенно в начале лечения. Клинические исследования и пострегистрационный опыт применения тапентадола не выявили доказательств повышенного риска.

Если возникли указанные в инструкции побочные эффекты, или замечены другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные по передозировке очень ограничены.

Следует ожидать присущих всем препаратам, обладающим центральным анальгетическим действием и характеризующимся сродством к мю-опиоидным рецепторам симптомов – миоз, рвота, коллапс, угнетение 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 легких. Полные

антагонисты опиоидных рецепторов, такие как налоксон, являются специфическими 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 дополнительное введение антагониста опиоидных рецепторов.

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 приема 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 препарата при боли в спине, онкологических и неонкологических болях была подтверждена обезболивающая эффективность тапентадола.

Данные пострегистрационного применения

Было проведено два пострегистрационных исследования, в которых рассматривалось практическое применение тапентадола. Эффективность таблеток тапентадола пролонгированного действия была подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом с параллельными группами исследовании с пациентами, страдающими от боли в пояснице с нейропатическим компонентом. Снижение средней интенсивности боли было сходным в группе тапентадола и группе сравнения, т. е. у пациентов, получающих комбинацию таблеток тапентадола пролонгированного действия и таблеток прегабалина с немедленным высвобождением. В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании с участием пациентов, страдающих от тяжелой хронической боли в пояснице с нейропатическим компонентом, применение таблеток тапентадола пролонгированного действия было связано со статистически значимым снижением средней интенсивности боли.

Действие на сердечно-сосудистую систему: при тщательном изучении интервала QT, никаких эффектов от приема терапевтических и превышающих терапевтические дозы 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 T и U).

Действие на эндокринную систему

Опиоиды ингибируют секрецию адренокортикотропного 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, аменореи или бесплодия. Причинно-следственная роль опиоидов в развитии клинического синдрома гипогонадизма неизвестна в связи с различными медицинскими, физическими, связанными с образом жизни и психологическими факторами стресса, которые могут оказывать влияние на уровни половых гормонов и надлежащий контроль которых не был обеспечен в завершённых на текущий момент клинических исследованиях.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Средняя абсолютная биодоступность тапентадола после приема внутрь однократной дозы натошак в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, составляет примерно 32 % ввиду интенсивного пресистемного метаболизма. Максимальные концентрации тапентадола в плазме крови наблюдаются между 3 и 6 часами после приема внутрь таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой.

Пропорциональный дозе рост AUC (площадь под кривой «концентрация – время», наиболее значимый параметр для лекарственных форм пролонгированного действия) отмечен после приема внутрь таблеток пролонгированного действия в пределах терапевтического диапазона доз.

Долговременный прием тапентадола внутрь дважды в день в дозах 86 мг и 172 мг в таблетках пролонгированного действия показал, что коэффициент накопления равен примерно 1,5, что главным образом определялось по интервалу дозирования и периоду полувыведения тапентадола. Равновесная концентрация тапентадола в плазме крови достигается на вторые сутки после начала приема внутрь таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой.

Влияние пищи

AUC и C_{max} (максимальная концентрация) тапентадола возрастали на 8 % и 18 % соответственно при приеме внутрь таблеток пролонгированного действия после приема жирной высококалорийной пищи. Время достижения C_{max} откладывается на 1,5 ч при приеме высококалорийной пищи. Это было расценено клинически незначимым. Препарат Палексия ретард можно принимать внутрь как до, так и после приема пищи.

Распределение

Тапентадол имеет большой объем распределения. После внутривенного введения тапентадола объем распределения в терминальной фазе элиминации (V_d) составляет 540 ± 98 л. Связывание с белками плазмы крови низкое и не превышает 20 %.

Биотрансформация

Тапентадол подвергается выраженному метаболизму. Около 97 % соединения метаболизируется. Основным путем метаболизма тапентадола является конъюгация с глюкуроновой кислотой. После приема 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 неизмененном 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 выводятся почти полностью (99 %) почками. Общий клиренс после внутривенного введения составляет 1530 ± 177 мл/мин. Конечный период

полувыведения после приема тапентадола внутрь в таблетках пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, составляет в среднем 5-6 часов.

Особые категории пациентов

Лица пожилого возраста

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.

Почечная недостаточность

AUC и C_{max} тапентадола сопоставимы у пациентов с различной степенью функциональной активности почек (от нормы до тяжелого нарушения). И наоборот, с нарастанием выраженности почечной недостаточности отмечалось увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) тапентадола-О-глюкуронида. У пациентов с легким, умеренным и тяжелым 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 прием 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 легкой и умеренной печеночной 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.

Фармакокинетические взаимодействия

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.

При исследовании возможного влияния метоклопрамида и омепразола на абсорбцию тапентадола не выявлено клинически значимого влияния на концентрацию тапентадола в плазме крови.

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

Связывание тапентадола с белками плазмы крови низкое (примерно 20 %). По этой причине вероятность фармакокинетических взаимодействий за счет 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 - aberrации 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. Детеныши подвергались воздействию непосредственно через молоко (с первого по четвертый день после родов). Не было обнаружено влияния на неврологические поведенческие параметры.

Выведение с грудным молоком изучалась у детенышей крыс, матерям которых вводили тапентадол. Детеныши 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 ретард, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 100 000 мПа·с

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (98% целлюлоза микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный)

Магния стеарат

Белая пленочная оболочка (Опадрай® II белый 33G28488)

Гипромеллоза 6 мПа·с

Лактозы моногидрат

Тальк

Макрогол 6000

Пропиленгликоль

Титана диоксид (E171)

Палексия ретард, 100 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 100 000 мПа·с

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (98% целлюлоза микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный)

Магния стеарат

Желтая пленочная оболочка (Опадрай® II желтый 33G32826)

Гипромеллоза 6 мПа·с

Лактозы моногидрат

Тальк

Макрогол 6000

Пропиленгликоль

Титана диоксид (E171)

Железа оксид желтый (E172)

Палексия ретард, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 100 000 мПа·с

Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (98% целлюлоза)
микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный)
Магния стеарат
Розовая пленочная оболочка (Опадрай® II розовый 33G34210)
Гипромеллоза 6 мПа·с
Лактозы моногидрат
Тальк
Макрогол 6000
Пропиленгликоль
Титана диоксид (E171)
Железа оксид желтый (E172)
Железа оксид красный (E172)

Палексия ретард, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 100 000 мПа·с
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (98% целлюлоза)
микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный)
Магния стеарат
Оранжевая пленочная оболочка (Опадрай® II оранжевый 33G23931)
Гипромеллоза 6 мПа·с
Лактозы моногидрат
Тальк
Макрогол 6000
Пропиленгликоль
Титана диоксид (E171)
Железа оксид желтый (E172)
Железа оксид красный (E172)

Палексия ретард, 250 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 100 000 мПа·с
Силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза (98% целлюлоза)
микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный)
Магния стеарат
Красная пленочная оболочка (Опадрай® II красный 33G35200)
Гипромеллоза 6 мПа·с
Лактозы моногидрат
Тальк
Макрогол 6000
Пропиленгликоль
Титана диоксид (E171)
Железа оксид желтый (E172)
Железа оксид красный (E172)
Железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Относится к разделу II перечня лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в Российской Федерации.

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток пролонгированного действия, покрытых пленочной оболочкой, в контурной ячейковой упаковке ПВХ/ПВДХ/бумага/ПЭТ/алюминий. По 2 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем 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

Препарат относится к списку препаратов подлежащих предметно-количественному учету.

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006214)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 15 июля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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