

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Палексия ретард

Регистрационный номер

Торговое наименование

Палексия ретард

Международное непатентованное наименование

Тапентадол

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая плёночной оболочкой, 50 мг содержит:

Ядро таблетки: действующее вещество – тапентадола гидрохлорид 58,24 мг в пересчёте на тапентадол 50,00 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 100 000 мПа·с, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная (98% целлюлоза микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный), магния стеарат;

Белая плёночная оболочка (Опадрай® II белый 33G28488). Состав: гипромеллоза 6 мПа·с, лактозы моногидрат, тальк, макрогол 6000, пропиленгликоль, титана диоксид (E171).

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая плёночной оболочкой, 100 мг содержит:

Ядро таблетки: действующее вещество – тапентадола гидрохлорид 116,48 мг в пересчёте на тапентадол 100,00 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 100 000 мПа·с, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная (98% целлюлоза микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный), магния стеарат;

Жёлтая плёночная оболочка (Опадрай® II жёлтый 33G32826). Состав: гипромеллоза 6 мПа·с, лактозы моногидрат, тальк, макрогол 6000, пропиленгликоль, титана диоксид (E171), железа оксид жёлтый (E172).

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая плёночной оболочкой, 150 мг содержит:

Ядро таблетки: действующее вещество – тапентадола гидрохлорид 174,72 мг в пересчёте на тапентадол 150,00 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 100 000 мПа·с, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная (98% целлюлоза микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный), магния стеарат;

Розовая плёночная оболочка (Опадрай® II розовый 33G34210). Состав: гипромеллоза 6 мПа·с, лактозы моногидрат, тальк, макрогол 6000, пропиленгликоль, титана диоксид (E171), железа оксид жёлтый (E172), железа оксид красный (E172).

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая плёночной оболочкой, 200 мг содержит:

Ядро таблетки: действующее вещество – тапентадола гидрохлорид 232,96 мг в пересчёте на тапентадол 200,00 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 100 000 мПа·с, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная (98% целлюлоза микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный), магния стеарат;

Оранжевая плёночная оболочка (Опадрай® II оранжевый 33G23931). Состав: гипромеллоза 6 мПа·с, лактозы моногидрат, тальк, макрогол 6000, пропиленгликоль, титана диоксид (E171), железа оксид жёлтый (E172), железа оксид красный (E172).

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая плёночной оболочкой, 250 мг содержит:

Ядро таблетки: действующее вещество – тапентадола гидрохлорид 291,20 мг в пересчёте на тапентадол 250,00 мг.

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 100 000 мПа·с, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная (98% целлюлоза микрокристаллическая, 2% кремния диоксид коллоидный), магния стеарат;

Красная плёночная оболочка (Опадрай® II красный 33G35200). Состав: гипромеллоза 6 мПа·с, лактозы моногидрат, тальк, макрогол 6000, пропиленгликоль, титана диоксид (E171), железа оксид жёлтый (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид чёрный (E172).

Описание

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг. Белые продолговатые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне гравировка - логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н1».

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 100 мг. Бледно-жёлтые продолговатые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне гравировка - логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н2».

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 150 мг. Бледно-розовые продолговатые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне гравировка - логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н3».

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 200 мг. Бледно-оранжевые продолговатые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, на одной стороне гравировка - логотип Грюненталь, на другой стороне гравировка «Н4».

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг. Коричнево-красные продолговатые таблетки, покрытые плёночной 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-жёлтого, бледно-розового, бледно-оранжевого или коричнево-красного цвета для таблеток 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг и 250 мг соответственно.

Фармакотерапевтическая группа

Анальгезирующее наркотическое средство.

Код АТХ

N02AX06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 исследования 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 приёма 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, аменорее или бесплодии. 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.

Фармакокинетика

Всасывание

Средняя абсолютная биодоступность тапентадола после приёма внутрь однократной дозы натошак в таблетках пролонгированного действия, покрытых плёночной оболочкой,

составляет примерно 32 % ввиду интенсивного пресистемного метаболизма. Максимальные концентрации тапентадола в плазме крови наблюдаются между 3 и 6 часами после приёма внутрь таблеток пролонгированного действия, покрытых плёночной оболочкой.

Пропорциональный дозе рост AUC (площадь под кривой «концентрация – время», наиболее значимый параметр для лекарственных форм пролонгированного действия) отмечен после приёма 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 приёма внутрь таблеток пролонгированного действия, покрытых плёночной оболочкой.

Влияние пищи

AUC и C_{\max} (максимальная концентрация) тапентадола возрастали на 8 % и 18 % соответственно при приёме внутрь таблеток пролонгированного действия 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 ретард 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 ± 98 л. Связывание с белками плазмы крови низкое и не превышает 20%.

Метаболизм

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.

Выведение

Тапентадол и его метаболиты выводятся почти полностью (99 %) почками. Общий клиренс после внутривенного введения составляет 1530 ± 177 мл/мин. Конечный период полувыведения после приёма тапентадола внутрь в таблетках пролонгированного действия, покрытых плёночной оболочкой, составляет в среднем 5-6 часов.

Особые категории пациентов

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.

Нарушение функции почек

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.

Нарушение функции печени

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.

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 счёт замещения из связи с белками плазмы мала.

Показания к применению

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

Противопоказания

- гиперчувствительность к тапентадолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- 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 печеночная недостаточность;
- возраст до 18 лет;

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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 печёночной 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Роды

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, новорождённые, чьи матери принимали тапентадол, должны тщательно наблюдаться на предмет возможного развития угнетения дыхания.

Кормление грудью

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 ретард не следует назначать в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

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. 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.

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 плёночной оболочкой, не назначалась, поэтому в таких дозах препарат применять не рекомендуется.

Завершение лечения

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

Взрослые, имеющие хронические заболевания

Нарушение функции почек

Коррекции доз 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.

Нарушение функции печени

Коррекции доз у пациентов с лёгкой печёночной недостаточностью не требуется. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Палексия ретард пациентам с умеренно выраженной печёночной недостаточностью. Лечение таких пациентов следует начинать с 50 мг тапентадола в таблетках пролонгированного действия, покрытых плёночной 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 тяжёлым нарушением функции печени нет, поэтому применение в данной группе пациентов противопоказано.

Пожилые пациенты (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.

Применение у детей

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

Побочное действие

Примерно у 60% пациентов, принимавших препарат Палексия ретард 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, запор, головная боль и сонливость).

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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$),

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

редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10\ 000$),

частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ					
Системно-органно-классы	Частота				
	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность*		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Снижение аппетита	Снижение массы тела		
Нарушения психики		Нарушения сна, тревога, подавленное настроение, повышенная возбудимость, беспокойство	Необычные сновидения, нарушения восприятия, дезориентация в месте и во времени, психомоторное возбуждение, спутанность сознания,	Лекарственная зависимость, патологическое мышление	Делирий**

			эйфория		
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 зрения			Нарушение 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	

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 молочной железы			Сексуальная дисфункция		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Усталость, сухость слизистой оболочки (рта, глаз и горла), астения, ощущение изменения температуры тела, отёки	Синдром «отмены», раздражительность, необычные ощущения	Ощущение опьянения, 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.

При приёме препарата Палексия ретард внутрь длительностью до 1 года 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.

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.

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, угнетение сознания вплоть до комы, судороги и угнетение дыхания с возможностью его остановки.

Неотложная помощь: 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 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 приёма внутрь. Перед очищением желудочно-кишечного тракта необходимо обезопасить дыхательные пути.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 H₁-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 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 ферментных систем печени (например, рифампицина, фенобарбитала, 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.

Особые указания

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 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 ретард должен назначаться с осторожностью пациентам с судорожным синдромом в анамнезе или любыми состояниями, которые подвергают пациента риску развития судорог.

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).

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, мirtазапин, тразодон и трамадол), и препаратами, нарушающими метаболизм серотонина (например, ингибиторами MAO). 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 адренкортикальной 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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 приёме с транквилизаторами или алкоголем. Пациенты должны воздерживаться от вождения автомобиля и занятий потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг.

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

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

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

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

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

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Выпускающий контроль качества

Грюненталь ГмбХ, Германия, 52078, Ахен, Циглерштрассе, 6.

Производитель

Фармацеутичи Форменти С.п.А., Италия,

21040, Ориджио (провинция Варезе), улица ди Витторио, 2.

Фасовщик /Упаковщик

Фармацеутичи Форменти С.п.А., Италия,

21040, Ориджио (провинция Варезе), улица ди Витторио, 2.

или

Грюненталь ГмбХ, Германия, 52078, Ахен, Циглерштрассе, 6.

Организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород,

ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм»

И.П. Пашнина