



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

*29.04.2020* № *ОИЧ-486/20*

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_



Субъекты обращения  
лекарственных средств

О безопасности применения  
лекарственного препарата Палексия  
(МНН – Тапентадол)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо АО «Нижфарм» о безопасности применения лекарственного препарата Палексия (МНН – Тапентадол).

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

 А.В. Самойлова

08.04.2020 № 132-22-81/4  
 На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### Информационное письмо специалистам здравоохранения

**Тема: Изменение инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов Палексия таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг, Палексия таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг (международное непатентованное наименование – тапентадол), связанное с рисками и безопасностью применения препаратов тапентадола.**

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Нижфарм» выражает Вам свое почтение и сообщает, что АО «Нижфарм» от лица компании Грюненталь ГмбХ (Германия), являющейся владельцем регистрационных удостоверений лекарственных препаратов Палексия таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг, Палексия таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, представляет новую информацию по безопасности применения препаратов тапентадола.

Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) провел оценку периодически обновляемого отчета по безопасности (ПООБ) на тапентадол-содержащие лекарственные средства и сделал вывод о необходимости внесения в инструкции по медицинскому применению информации в отношении риска развития делирия у пациентов пожилого возраста и со злокачественной опухолью на фоне применения тапентадол-содержащих лекарственных средств. Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованным процедурам в отношении фармацевтической продукции для человека (CMDh) выразила свое согласие с рекомендациями PRAC по необходимости внесения данной информации в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием «тапентадол»<sup>1</sup>.

Раздел «Побочное действие» инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов Палексия таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг, Палексия таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг,

100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, дополнен информацией о новой нежелательной реакции со стороны психики – «делирий».

Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) провел оценку ПООБ на тапентадол-содержащие лекарственные средства и сделал вывод о необходимости заменить сведения о симптомах серотонинового синдрома, включенные в настоящее время в действующие инструкции, на критерии Хантера. Избыток серотонина в центральной нервной системе характеризуется триадой клинических особенностей: нервно-мышечное возбуждение, вегетативные нарушения и нарушение психического состояния. Однако, это состояние лучше представить в виде спектра токсичности от легкой до тяжелой степени, а не как синдром. С целью упрощения постановки диагноза были приняты на международном уровне критерии Хантера для определения интоксикации серотонином (Hunter Serotonin Toxicity Criteria, HSTC), которые заменили более старые критерии Стернбаха. Критерии Хантера более чувствительны (84 % против 75 %) и специфичны (97 % против 96 %), по сравнению с симптомами, приведенными в настоящих инструкциях на тапентадол-содержащие лекарственные средства. Клонические судороги и гиперрефлексия являются ключевыми диагностическими признаками, однако, тяжелая мышечная ригидность может маскировать эти симптомы. По этой причине приведены другие характерные признаки, такие как гипертермия (>38,5 °C), периферический гипертонус и ригидность мышц туловища, которые могут угрожать жизни человека в следствие повышения риска прогрессирования дыхательной недостаточности <sup>2</sup>. CMDh выразила свое согласие с рекомендациями PRAC по необходимости заменить сведения о симптомах серотонинового синдрома на критерии Хантера в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов с международным непатентованным наименованием «тапентадол» <sup>3</sup>.

Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов Палексия таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг, Палексия таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, **дополнен информацией о более широком спектре препаратов, одновременное применение которых с тапентадолом может привести к развитию серотонинового синдрома: селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗНС) и трициклических антидепрессантов.** В рамках данного раздела информация о симптомах серотонинового синдрома (СС) заменена на информацию о ключевых диагностических критериях СС.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration - FDA) опубликовало 9 апреля 2019 г. сообщение в разделе «Сведения о безопасности лекарственных препаратов» (Drug Safety Communication) о вреде резкого прекращения применения опиоидных обезболивающих препаратов для того, чтобы лечащие врачи применяли индивидуальный подход при постепенном снижении дозы таких препаратов <sup>4</sup>. В этом сообщении FDA предписывает держателям регистрационных удостоверений внести в инструкции по применению опиоид-

содержащих лекарственных препаратов новую информацию по безопасности в раздел «Особые указания», подраздел «Расстройства дыхания, связанные со сном», в котором отразить связь между применением опиоидов и центральным апноэ сна (ЦАС). ЦАС относится к нарушениям дыхания во сне (НДС) и характеризуется повторяющимся прекращением воздушного потока и дыхательных усилий во время сна. Применение опиоидов считается фактором риска развития НДС. Возможные механизмы включают снижение активности дыхательного центра, воздействие на центральные и периферические хеморецепторы для ответа на гипоксические и гиперкапнические стимулы, а также повышение сопротивления верхних дыхательных путей. Компания Грюненталь ГмБХ, Германия провела также анализ для оценки сигнала, связанного с центральным апноэ сна, который включал обзор доклинических и клинических данных, индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (ICSR), научной литературы и обзоров инструкций по применению лекарственных препаратов<sup>5</sup>. Имеющиеся литературные данные подтверждают, что опиоиды могут индуцировать или способствовать развитию НДС, в том числе центральному апноэ сна. Имеются также доказательства того, что опиоиды дозозависимо повышают риск и что эффект является обратимым при прекращении приема опиоидов или снижении дозы. На основе оценки имеющихся в настоящее время данных сигнал был оценен как идентифицированный риск, но не классифицирован как важный.

Раздел «Особые указания» инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов Палексия таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг, Палексия таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, дополнен новым подразделом «Расстройства дыхания, связанные со сном» в следующей редакции: «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)».

Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Палексия таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг, Палексия таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, обновлены с учетом новой информации по безопасности и поданы для регистрации в уполномоченные органы РФ.

В случае возникновения вопросов, касающихся применения препаратов Палексия таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг, 100 мг, Палексия таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, а также сообщения о нежелательных реакциях, просим Вас направлять их по адресу:

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](mailto:med@stada.ru)

АО «Нижфарм»  
ул. Салганская, д.7, Бокс №459,  
г. Нижний Новгород, Россия,  
603950

тел +7 (831) 278 80 88  
факс +7 (831) 430 72 13  
[med@stada.ru](mailto:med@stada.ru)  
[www.stada.ru](http://www.stada.ru)

Московское представительство  
АО «Нижфарм»  
ул. Большая Ордынка, д. 44, стр. 4,  
г. Москва Россия, 119017

тел. +7 (495) 797 31 10  
факс +7 (495) 797 31  
11  
[moscow@stada.ru](mailto:moscow@stada.ru)  
[www.stada.ru](http://www.stada.ru)

26935  
22.04.2020

Напоминаем об обязанности субъектов обращения лекарственных средств сообщать в Росздравнадзор о серьезных нежелательных реакциях на лекарственные препараты; случаях передачи инфекционного заболевания через лекарственный препарат; случаях отсутствия заявленной эффективности лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, лекарственных препаратов для предотвращения беременности, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания; нежелательных реакциях, возникших вследствие злоупотребления препаратом, в случаях умышленной передозировки лекарственного препарата, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, или в случаях использования лекарственного препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека.

Сообщение может быть отправлено:

- e-mail: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru);
- факс: +7(495)698-15-73;
- он-лайн на сайте [www.npr.roszdravnadzor.ru](http://www.npr.roszdravnadzor.ru);
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1.

С уважением,

Генеральный директор АО «Нижфарм»



Богомолов Д.Б.

<sup>1</sup> PSUSA/00002849/201811 от 02.09.2019 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tapentadol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable\\_00002849\\_201811\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tapentadol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable_00002849_201811_en.pdf).

<sup>2</sup> Volpi-Abadie, J., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2013). Serotonin syndrome. *The Ochsner journal*, 13(4), 533–540. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865832/pdf/ni1524-5012-13-4-533.pdf>.

<sup>3</sup> PSUSA/00002849/201711 от 07.09.2018 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tapentadol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002849\\_201711\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/tapentadol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002849_201711_en.pdf).

<sup>4</sup> FDA identifies harm reported from sudden discontinuation of opioid pain medicines and requires label changes to guide prescribers on gradual, individualized tapering. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-identifies-harm-reported-sudden-discontinuation-opioid-pain-medicines-and-requires-label-changes>.

<sup>5</sup> Экспертное заключение по опиоидам и центральному апноэ сна компании Грюненталь ГмБХ, Германия (Expert Statement for opioids and central sleep apnea) от 06 сентября 2019 г.