

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тафалгин, 2 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения.

Тафалгин, 3 мг/0,75 мл, раствор для подкожного введения.

Тафалгин, 4 мг/1 мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лумекефамид.

Каждый мл раствора содержит 4 мг лумекефамида (в виде ацетата).

Тафалгин, 2 мг/0,5 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц объемом 0,5 мл содержит 2 мг лумекефамида (в виде ацетата).

Каждая ампула объемом 0,5 мл содержит 2 мг лумекефамида (в виде ацетата).

Тафалгин, 3 мг/0,75 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц объемом 0,75 мл содержит 3 мг лумекефамида (в виде ацетата).

Каждая ампула объемом 0,75 мл содержит 3 мг лумекефамида (в виде ацетата).

Тафалгин, 4 мг/1 мл, раствор для подкожного введения

Каждый шприц объемом 1 мл содержит 4 мг лумекефамида (в виде ацетата).

Каждая ампула объемом 1 мл содержит 4 мг лумекефамида (в виде ацетата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Бесцветный или слегка желтоватый прозрачный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Болевой синдром средней и сильной интенсивности, в том числе при злокачественных новообразованиях.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу препарата Тафалгин, раствор для подкожного введения, следует подбирать индивидуально до достижения адекватного обезболивания. Режим дозирования зависит от интенсивности боли и переносимости препарата.

Для оценки интенсивности боли рекомендуется использовать оценочные шкалы, наиболее часто используемые из них: нумерологическая оценочная шкала (НОШ, NRS) и визуально-аналоговая шкала (ВАШ, VAS). Уменьшение интенсивности болевого синдрома на 2 балла или на 30 % считается клинически значимым эффектом.

Рекомендуемая начальная разовая доза препарата Тафалгин составляет 4 мг. Рекомендуемый диапазон разовых доз препарата Тафалгин составляет от 2 мг до 7 мг, увеличение разовой дозы в ходе подбора дозы рекомендуется с шагом не более 2 мг. Для возможности введения необходимой дозы препарата следует использовать предзаполненные шприцы с градуировкой или ампулы. Допускается введение препарата каждые 4 часа, с последующим постепенным изменением кратности введения. Разовую дозу препарата допустимо корректировать, увеличивая или уменьшая на 25–50 % при условии сохранения адекватного обезболивания.

Оптимальным режимом дозирования является введение препарата Тафалгин по 4 мг 2–3 раза в сутки.

Разовая доза свыше 7 мг и суточная доза свыше 42 мг не назначалась, поэтому не рекомендуется применять препарат в таких дозах.

Препарат Тафалгин может применяться длительно, продолжительность терапии устанавливается лечащим врачом.

При терапии хронической боли предпочтительно вводить препарат на регулярной основе по фиксированной схеме. Для эффективной терапии необходимо учитывать патофизиологическую основу болевого синдрома и его локализацию, при необходимости следует использовать адъювантные анальгетики.

При длительном применении рекомендуется регулярно проверять необходимость продления применения препарата (например, путем краткосрочных перерывов), а также пересматривать дозу.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Данные AUC и C_{max} , полученные в ходе клинических исследований, оказались сходными у пожилых пациентов (60–70 лет), пациентов среднего возраста (43–59 лет) и здоровых добровольцев (18–45 лет). Однако нельзя исключить, что пожилые пациенты могут быть более чувствительны к лумекефамиду, чем более молодые, поэтому пожилые пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные AUC и C_{max} лумекефамида, полученные в ходе клинических исследований, сопоставимы у пациентов с различной функциональной активностью почек и здоровых добровольцев с нормальной функцией. Пациенты с почечной недостаточностью, применяющие препарат Тафалгин, должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата Тафалгин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

По результатам, полученным в ходе клинических исследований, у пациентов с нарушениями функции печени при применении препарата Тафалгин не было отмечено высоких AUC и концентрации лумексфамида в сыворотке крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Пациенты с печеночной недостаточностью, применяющие препарат Тафалгин, должны находиться под наблюдением врача для выявления нежелательных реакций, в этом случае может потребоваться снижение дозы препарата.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Тафалгин у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Подкожно (п/к). **Препарат нельзя вводить внутримышечно и внутривенно!**

Препарат Тафалгин поставляется готовым для применения в предварительно заполненных шприцах или ампулах. Препарат может вводиться подкожно самим пациентом или лицом, осуществляющим уход.

Во избежание дискомфорта в месте инъекции рекомендуется вводить препарат медленно и менять места введения препарата. Допускается введение препарата в верхнюю наружную поверхность бедра, верхнюю наружную поверхность плеча и переднюю брюшную стенку. Не следует выполнять инъекции вблизи рубцов, кровоподтеков и местах, предназначенных для инъекций, с поврежденной кожей.

При проведении инъекции препаратом в предварительно заполненном шприце или при наборе препарата из ампулы инсулиновым шприцом иглу необходимо ввести на всю длину, вертикально (не сбоку); при наборе препарата из ампулы обычным шприцом игла вводится под углом 45° в кожную складку, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лумексфамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острая интоксикация препаратами центрального действия: анальгетики, психотропные и снотворные препараты.
- Алкогольная интоксикация.
- Беременность.
- Женщины с детородным потенциалом, не использующие контрацепцию.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях: наличие или подозрение на паралитическую кишечную непроходимость, бронхиальная астма, склонность к бронхоспазму, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 7 мг

(1,75 мл), то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата Тафалгин у беременных женщин отсутствуют. Исследования репродуктивной токсичности на животных не свидетельствуют о наличии прямых или непрямых вредных эффектов (см. раздел 5.3).

Применение препарата Тафалгин во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, противопоказано.

Лактация

Сведений о проникновении препарата Тафалгин в грудное молоко человека недостаточно. Препарат Тафалгин не следует применять в период грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Тафалгин может негативно влиять на способность к управлению автотранспортом и сложными механизмами, так как оказывает влияние на центральную нервную систему. Пациенты должны воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами на период применения препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На основании проведенных клинических исследований было выявлено, что наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были астения, сомнолентность, сухость во рту, головокружение и гипестезия. Все нежелательные явления, как правило, имели легкую или среднюю степень выраженности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота встречаемости определяется в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 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-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	частота неизвестна	реакции гиперчувствительности*
Нарушения метаболизма и питания	нечасто	снижение аппетита
Психические нарушения	нечасто	брадифрения, дезориентация, дисфория, расстройство сна, раздражительность
	частота неизвестна	спутанность сознания, возбудимость
Нарушения со стороны нервной системы	часто	гипестезия, головная боль, головокружение, дискомфорт в голове, периферическая нейропатия, парестезия, седативное состояние, сомнолентность, чувство жжения
	нечасто	гиперестезия, полинейропатия, тремор
	частота неизвестна	затуманенность сознания, онемение, судороги
Нарушения со стороны органа зрения	часто	гиперемия глаз, нарушение со стороны век
	нечасто	дискомфорт в глазах, миоз, фотофобия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	тиннитус
Нарушения со стороны сердца	часто	тахикардия
	нечасто	брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	часто	гипертензия
	нечасто	гиперемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	одышка
	нечасто	заложенность носа
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	запор, рвота, сухость во рту, тошнота
	нечасто	гипестезия полости рта, диарея, парестезия полости рта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	зуд
	нечасто	крапивница, сухая кожа, сыпь

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	часто	дискомфорт в конечностях, мышечная слабость, напряженность мышц
	нечасто	артралгия, боль в боку, боль в конечности, миалгия, скелетно-мышечная скованность, скелетно-мышечный дискомфорт
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	гематурия, дизурия, изменения в моче
Общие нарушения и реакции в месте введения	очень часто	астения
	часто	гипертермия, дискомфорт, ощущение жара, чувство дискомфорта в груди
	нечасто	боль, боль в месте введения, пирексия, усталость
Лабораторные и инструментальные данные	часто	белок в моче, повышение систолического артериального давления, повышение числа эозинофилов, снижение международного нормализованного отношения (МНО), удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), укорочение протромбинового времени
	нечасто	наличие лейкоцитов в моче, повышение артериального давления, повышение МНО, повышение скорости оседания эритроцитов, повышение числа моноцитов, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, снижение артериального давления, снижение числа палочкоядерных нейтрофилов, снижение числа тромбоцитов, увеличение числа лимфоцитов, удлинение протромбинового времени, уменьшение ширины распределения эритроцитов по объему

* Включая анафилактические реакции.

Сообщение 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 передозировки неизвестны.

В ходе исследования при однократном подкожном введении здоровым добровольцам была достигнута максимальная доза препарата 7 мг, при этом не было зарегистрировано случаев дозолимитирующей токсичности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; другие анальгетики и антипиретики.

Код АТХ: N02BG.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Тафалгин (международное непатентованное наименование: лумекефамид) представляет собой инновационный препарат. Лумекефамид является высокоспецифичным агонистом μ_1 -опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами (взаимодействие с δ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с μ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется). Различают два подтипа μ -рецепторов: активация μ_1 -рецепторов вызывает выраженную анальгезию; активация μ_2 -рецепторов приводит к угнетению дыхания, нарушениям сердечно-сосудистой системы типа брадикардии и к подавлению моторики кишечника. Таким образом, высокая специфичность лумекефамида к μ_1 -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов.

Лумекефамид взаимодействует как с периферическими, так и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне. После того как лумекефамид связывается с μ_1 -рецепторами, высвобождается G-белковый комплекс, который ингибирует высвобождение клеткой нейротрансмиттеров за счет уменьшения количества, производимого цАМФ, закрытия кальциевых каналов и открытия калиевых каналов, что, в частности, снижает прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Лумекефамид активирует антиноцицептивную систему и, таким образом, нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на различных уровнях центральной нервной системы, а также изменяет интенсивность восприятия боли, воздействуя на высшие отделы головного мозга.

Благодаря пептидной природе активного вещества лумекефамид не накапливается в организме и не нарушает естественного процесса десенсибилизации и восстановления рецепторов после активации, что обеспечивает отсутствие развития толерантности к антиноцицептивному действию при многократном введении. Высокая специфичность лумекефамида к μ_1 -опиоидным рецепторам и наличие антиноцицептивного действия через торможение кальциевых каналов обеспечивает высокую удельную активность вещества, а также минимальное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, отсутствие эйфорического действия, физического и психологического привыкания, низкий наркотенный потенциал при многократном введении.

Клиническая эффективность и безопасность

В клиническом исследовании на 39 здоровых добровольцах наиболее распространенными нежелательными явлениями оказались астения, сухость во рту, гипестезия и дискомфорт в голове. Наблюдаемые нежелательные явления были легкой степени тяжести, не требовали лечения и в подавляющем большинстве завершились выздоровлением/прекращением. По оценке врачей-исследователей, у всех добровольцев была отмечена «хорошая» или «отличная» переносимость препарата Тафалгин. Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки основных жизненно важных показателей, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, ЭКГ-исследования.

Проведенное клиническое исследование II фазы с участием пациентов с болевым синдромом при злокачественных новообразованиях продемонстрировало приемлемый профиль безопасности и эффективности различных доз лумекетамида. При многократном подкожном введении была отмечена сопоставимая эффективность различных доз лумекетамида препарату Морфин, раствор для инъекций. С учетом того, что в исследование включались пациенты с купированным болевым синдромом, достигнутым применением опиоидного препарата до участия в исследовании, перевод пациентов на лумекетамид позволил сохранить у них адекватное обезболивание ($NRS < 3$ баллов), что может свидетельствовать о высоком обезболивающем потенциале препарата, сопоставимом с сильными опиоидами. У пациентов, находившихся на индивидуально подобранной дозе лумекетамида, не было зафиксировано эпизодов прорывных болей, а также отсутствовала потребность в переводе на морфин. У пациентов были отмечены такие нежелательные явления, как головокружение, гипотензия, гиперемия кожи, гипертермия, диарея, тошнота, рвота, запор, слабость, седативный эффект, повышение артериального давления, сомнолентность, онемение конечностей, единичные случаи аллергической реакции, дисфории, дезориентации, сухости во рту и др. Все нежелательные явления, как правило, имели легкую или среднюю степень выраженности. Важно подчеркнуть, что опиоид-ассоциированные состояния, которые отмечались у пациентов на фоне применения анальгезирующего наркотического препарата, после применения лумекетамида завершились или стали проявляться в меньшей степени (например, такие состояния, как запор, затрудненное мочеиспускание, снижение аппетита, сухость во рту). Кроме того, в ходе наблюдения за пациентами исследователями отмечена меньшая заторможенность, сонливость, более высокая дневная активность пациентов на фоне применения лумекетамида, что может свидетельствовать об улучшении качества жизни пациентов.

В проведенном клиническом исследовании III фазы у пациентов с болевым синдромом, связанным со злокачественными заболеваниями, была продемонстрирована сопоставимая эффективность препарату морфина и приемлемый профиль безопасности лумекетамида. В данное клиническое исследование были включены пациенты, которые испытывали болевой синдром в интервале от 4 до 7 баллов по шкале NRS до начала терапии, предусмотренной протоколом. По результатам оценки динамики среднесуточного балла интенсивности боли было показано, что лумекетамид оказывал выраженное обезболивающее действие сопоставимое с препаратом морфина: в результате межгруппового сравнительного анализа среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS не выявлено статистически значимых различий по данному показателю в группе пациентов, получавших лумекетамид, от группы пациентов, получавших препарат морфина. Среднее значение среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS ($Mean \pm SD$) в группе пациентов, получавших подобранную дозу лумекетамида, составило $0,53 \pm 0,61$ балла на начало терапии подобранной дозой и $0,54 \pm 0,81$ балла через 28 дней терапии подобранной дозой. Среднее значение среднесуточного балла интенсивности боли по шкале NRS ($Mean \pm SD$) для всей популяции на втором периоде исследования после перевода пациентов с препарата морфина на лумекетамид на начало терапии подобранной дозой, через 56 дней и через 84 дня терапии подобранной дозой составило $0,48 \pm 0,59$ балла; $0,54 \pm 1,03$ балла и $0,56 \pm 1,11$ балла

соответственно. В группе пациентов, применявших лумекефамид, показатели «частота сохранения ответа на проводимую обезболивающую терапию», «доля пациентов, которым потребовалось увеличение дозы препарата с момента начала терапии подобранной дозой», «доля пациентов, у которых отмечен хотя бы один эпизод прорывной боли с момента начала терапии подобранной дозой», «доля пациентов, которым потребовалось применение сопутствующей обезболивающей терапии», статистически значимо не отличалась от аналогичных показателей в группе пациентов, получавших препарат морфина. К 28, 56 и 84-му дню с начала терапии подобранной дозой не наблюдалось пациентов, которым терапия лумекефамидом оказалась бы неэффективной. На фоне применения лумекефамида отмечалось улучшение физического и психологического компонентов здоровья по опроснику качества жизни SF-36 с положительной статистически значимой динамикой. По результатам оценки параметров безопасности в группе пациентов, применявших лумекефамид, была отмечена меньшая частота пациентов с выявленными случаями нежелательных явлений: 36,69 % пациентов против 72,88 % пациентов в группе морфина. Не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки параметров жизненно важных функций, клинического анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

В открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности и подбору оптимального режима дозирования лумекефамида, раствор для подкожного введения, у пациентов с болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде было включено 100 пациентов мужского и женского пола, госпитализированных для проведения планового хирургического вмешательства средней степени травматичности (уровень боли в покое на момент введения препарата по шкале NRS ≥ 4 балла). Лумекефамид вводился подкожно в дозах 2 мг 3 раза в день, 4 мг 2 раза в день или 4 мг 3 раза в день, в качестве препарата сравнения использовался препарат Промедол.

Показана выраженная эффективность лумекефамида, не уступающая эффективности препарата Промедол, во всех трех исследованных дозах. Лумекефамид во всех дозах снижал интенсивность болевых ощущений на 50 % за первый час после введения более чем у половины пациентов, значимых различий между группами лумекефамида и препарата Промедол выявлено не было. Максимальная эффективность показана для режима дозирования 4 мг 3 раза в день. При этом по результатам анализа безопасности данный режим дозирования показал приемлемый профиль безопасности (не установлено взаимосвязи между увеличением дозы лумекефамида и развитием нежелательных явлений). На фоне введения лумекефамида снижалась интенсивность боли по шкале NRS в первые и вторые сутки после операции; через 24 часа после первого введения выраженность изменения болевых ощущений по NRS была сравнимой для лумекефамида и препарата Промедол. Кроме того, суточная доза резервного анальгетика, доля пациентов, которым требовалось введение препаратов для обезболивания на 2-й день после операции, и частота случаев недостаточной эффективности терапии также не различались между группами лумекефамида и препарата Промедол.

В простое слепое сравнительное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы были включены 250 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, с болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде после планового хирургического вмешательства средней степени травматичности (область хирургического вмешательства: верхний и нижний этаж брюшной полости, малый таз); уровень боли у пациентов через 2 часа после введения парацетамола должен был составлять ≥ 2 балла и ≤ 4 балла по шкале NRS.

Лумекефамид вводили подкожно 3 раза в день в дозе 4 мг, группы сравнения получали плацебо, которое, по этическим соображениям, через 8 часов заменяли на декскетопрофен или препарат Промедол.

В ходе исследования были продемонстрированы превосходство эффективности

лумекефамида над плацебо и не меньшая эффективность лумекефамида в сравнении с препаратом Промедол. На фоне введения лумекефамида отмечалось значимое снижение выраженности болевых ощущений в первые 6 часов, сравнимое с таковым на фоне введения препарата Промедол и статистически значимо превосходящее плацебо. Также лумекефамид снижал выраженность боли как по шкале PAR, так и по шкале NRS, купируя боль как в покое, так и при движении. При оценке безопасности терапии не были установлены статистически значимые различия между группами по частоте развития нежелательных явлений. Наиболее частым нежелательным явлением в группе лумекефамида была «боль в месте инъекции», которая возникла у 3 пациентов, была легкой степени выраженности и длилась не более 5 минут (у двух пациентов она возникала после каждой инъекции, у одного пациента была однократной). По результатам данного исследования была доказана гипотеза превосходства терапии лумекефамидом над плацебо, кроме того, была показана не меньшая эффективность лумекефамида в сравнении с препаратом Промедол.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

В исследовании на 39 здоровых добровольцах при однократном п/к введении в дозе 4,0 мг, 5,0 мг, 6,0 мг и 7,0 мг были установлены средние значения $C_{\max}$ – $152,533 \pm 28,367$ нг/мл, $204,200 \pm 45,955$ нг/мл, $227,300 \pm 36,058$ нг/мл и $257,093 \pm 55,030$ нг/мл соответственно. Диапазон значений времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) составлял 0,17–1,00 ч.

Средние значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» AUC_{0-t} после однократного п/к введения препарата в дозах 4,0 мг, 5,0 мг, 6,0 мг и 7,0 мг составили $384,65 \pm 52,796$ ч $\times$ нг/мл, $507,494 \pm 89,898$ ч $\times$ нг/мл, $590,973 \pm 152,314$ ч $\times$ нг/мл и $695,724 \pm 130,653$ ч $\times$ нг/мл соответственно.

В исследовании на пациентах с болевым синдромом, вызванным злокачественными заболеваниями, у 13 пациентов были установлены следующие фармакокинетические параметры:

- средние значения максимальной концентрации $C_{\max}$ после многократного п/к введения 4 мг лумекефамида составили 216,550 нг/мл, 158,050 нг/мл и 77,47 нг/мл для междозовых интервалов 8 ч, 12 ч и 24 ч соответственно. При увеличении междозового интервала наблюдалось пропорциональное снижение значений максимальной концентрации (увеличение междозового интервала с 8 ч до 24 ч соответствовало трехкратному снижению среднего значения $C_{\max}$);
- средние значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» $AUC_{0-6,SS}$ после многократного п/к введения 4 мг лумекефамида составили 593,109 ч $\times$ нг/мл, 532,553 ч $\times$ нг/мл и 286,25 ч $\times$ нг/мл для междозовых интервалов 8 ч, 12 ч и 24 ч соответственно. Площадь под кривой снижалась с увеличением междозового интервала;
- $T_{\max}$ после многократного п/к введения лумекефамида составили 0,25 ч, 0,7 ч и 0,5 ч для междозовых интервалов 8 ч, 12 ч и 24 ч соответственно.

Распределение

Средние значения времени удержания лекарственного вещества в плазме крови MRT после однократного п/к введения лумекефамида в дозах 4,0 мг, 5,0 мг, 6,0 мг и 7,0 мг составили $3,012 \pm 0,197$ ч, $2,925 \pm 0,224$ ч, $3,049 \pm 0,481$ ч и $3,23 \pm 0,184$ ч соответственно.

Средние значения объема распределения V_d после однократного введения лумекефамида в дозах 4,0 мг, 5,0 мг, 6,0 мг и 7,0 мг составили $35,022 \pm 3,968$ л, $30,515 \pm 3,183$ л, $39,757 \pm 10,054$ л и $37,082 \pm 9,672$ л соответственно.

Средние значения кажущегося объема распределения V_d/F после многократного п/к введения лумекефамида составили 23,7 л, 26,5 л и 56,0 л для междозовых интервалов 8 ч, 12 ч и 24 ч соответственно. Данный параметр обратно пропорционален константе элиминации и площади под кривой «концентрация – время» в междозовом интервале, поэтому объем распределения уменьшался по мере увеличения междозового интервала.

В исследованиях на животных показано, что лумекефамид после однократного п/к введения крысам распределяется по органам и тканям неравномерно. Наиболее интенсивно лумекефамид проникает в ткани почек, тканевая доступность препарата в почечной ткани составляет 0,71. Орган-мишень действия лумекефамида, головной мозг, является следующим органом по степени распределения (0,47), что говорит о селективности распределения препарата в орган фармакодинамического действия.

Биотрансформация

Исходя из природы препарата, предполагается, что он достаточно быстро метаболизируется с образованием олигопептидов и аминокислот, идентичных эндогенным.

В исследованиях на животных анализ продуктов биотрансформации лумекефамида в образцах плазмы крови крыс после однократного подкожного введения в дозе 1 мг/кг показал, что пептиды и аминокислоты, образующиеся при биотрансформации препарата с учетом его химического строения, являются полными гомологами эндогенных три- и дипептидов и аминокислот, обычных для общего метаболизма организма, соответственно, данные пептиды и аминокислоты в большом количестве детектируются в норме в крови крыс.

Элиминация

Средние значения периода полувыведения $T_{1/2}$ после однократного введения лумекефамида в дозах 4,0 мг, 5,0 мг, 6,0 мг и 7,0 мг составили $2,428 \pm 0,355$ ч, $2,191 \pm 0,202$ ч, $2,708 \pm 0,399$ ч и $2,539 \pm 0,298$ ч соответственно.

Средние значения периода полувыведения $T_{1/2}$ после многократного п/к введения лумекефамида составили 3,029 ч, 3,012 ч и 4,54 ч для междозовых интервалов 8 ч, 12 ч и 24 ч соответственно.

Средние значения общего клиренса CL/F после многократного п/к введения лумекефамида составили 5,415 л/ч, 6,295 л/ч и 8,54 л/ч для междозовых интервалов 8 ч, 12 ч и 24 ч соответственно.

5.3. Данные доклинической безопасности

Оценка острой и субхронической токсичности лумекефамида была проведена на мышах, крысах и собаках породы бигль. Установлено, что субстанция лумекефамида, введенная в диапазоне доз от 16–80 мг/кг, хорошо переносится животными, внешние проявления токсичности отсутствовали. При введении субстанции лумекефамида в диапазоне доз от 96–320 мг/кг у животных наблюдали следующие дозозависимые внешние проявления токсичности – заторможенность, вялость, экзофтальм, пилоэрекцию, сухость глаз. По результатам оценки острой токсичности лумекефамида на собаках было установлено, что однократная доза 25 мг/кг, превышающая предполагаемую терапевтическую дозу в 500 раз, не вызвала гибели животного. При этом у собаки сразу после введения отмечалась многократная рвота, слабость, парез задних конечностей, дезориентация. Данные явления отмечались в течение двух часов и затем постепенно проходили. Влияние на функциональное состояние органов и систем организма собаки практически отсутствовало.

При изучении кумуляции субстанции лумекефамида методом субхронической токсичности отмечено отсутствие внешних проявлений токсичности при введении низких разовых доз. Начиная с 17-го дня введения (разовая доза 3,68 мг/кг) у крыс появились заторможенность, вялость, экзофтальм, сухость глаз сразу после введения, проходящие через 3–4 часа.

Установлено, что препарат не кумулирует.

Субстанция лумекефамида при ежедневном подкожном применении в течение 45 дней у крыс не вызывала гибели животных, не оказывала влияния на общее состояние, не вызывала внешних проявлений токсичности, не изменяла поведенческие реакции. На основании полученных данных изученные суммарные дозы лумекефамида 45,0 и 22,5 мг/кг при подкожном введении охарактеризованы как низкие токсические дозы, вызывающие слабые обратимые изменения в органах и системах организма крыс. Лумекефамид при подкожном введении в течение 14 суток (1 раз в день) в дозе 0,5 мг/кг не вызывал толерантности и синдрома отмены после прекращения курсового введения у мышей.

Результаты оценки влияния лумекефамида на кардиопульмональную систему показали отсутствие существенного влияния на уровень артериального давления, отсутствие влияния на частоту дыхания, структуру ЭКГ у экспериментальных животных. В исследованиях специфической токсичности у экспериментальных животных лумекефамид не вызывал генных мутаций по типу сдвига рамки считывания и замены основания у индикаторных штаммов *Salmonella typhimurium*, при внутрибрюшинном введении в дозах 1ТД (терапевтическая доза) и 10ТД статистически достоверно не индуцировал хромосомные aberrации в клетках костного мозга мышей линии С57ВL/6, в дозах 1ЭТД и 10ЭТД не вызывал повреждения ДНК. При обработке личинок дрозофилы лумекефамидом в концентрациях 10 мг/мл и 5 мг/мл статистически значимого увеличения частоты появления соматических клонов wts/wts, т. е. клонов, в которых произошла инактивация нормального аллеля в результате соматической рекомбинации, точечной мутации либо генной или хромосомной делеции с образованием гомозиготы по мутантному гену зарегистрировано не было.

Препарат не оказывает влияния на репродуктивную систему крыс и собак по данным исследований хронической токсичности: у животных на фоне хронического введения лумекефамида в сверхтерапевтических дозах не отмечалось изменения массы половых желез, а также нарушений со стороны гистологии и морфологии семенников и яичников. Лумекефамид не оказывает гормонального действия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Маннитол (Е 421)

Глицин

Натрия ацетата тригидрат

Уксусная кислота ледяная (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить и перевозить в холодильнике (2–8 °С) в оригинальной пачке. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

0,5 мл, 0,75 мл или 1,0 мл в ампулы светозащитного стекла тип I с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой. На ампулы дополнительно наносят одно, два или три цветных кольца или без дополнительных цветных колец.

На каждую ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки.

2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Пачку с двух сторон заклеивают наклейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия или без наклеек.

0,5 мл, 0,75 мл или 1,0 мл в шприцы стерильные градуированные или без градуировки из бесцветного стекла тип I; с иглой, защитным колпачком, с дополнительным автоматическим или неавтоматическим устройством для защиты иглы после использования шприца, или без него.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1, 2 или 3 шприца помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной и пленки многослойной, или полипропиленовой, или полиэтиленовой.

1 контурную ячейковую упаковку по 1 или 3 шприца; 5 или 10 контурных ячейковых упаковок по 2 шприца вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Пачку с двух сторон заклеивают наклейками из самоклеящегося материала для контроля вскрытия или без наклеек.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001039)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тафалгин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.