МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002103- 070222
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рамлепса®

Ramlepsa®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рамлепса®

Международное непатентованное или группировочное наименование: парацетамол + трамадол

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующие вещества: парацетамол 325,0 мг, трамадола гидрохлорид 37,5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат

Оболочка пленочная:

Опадрай желтый 15B82958: гипромеллоза 3 mPas, гипромеллоза 6 mPas, макрогол-400, полисорбат-80, титана диоксид, краситель железа оксид желтый (E172)

Описание

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета со слабым коричневатым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее средство комбинированное (анальгезирующее средство со смешанным механизмом действия + анальгезирующее ненаркотическое средство)

Код АТХ: N02AJ13

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Парацетамол

Точный механизм анальгетического действия неизвестен, возможно, он включает в себя центральные и периферические эффекты.

Трамадол

Наркотический синтетический анальгетик, действующий на центральную нервную систему (ЦНС). Является неселективным агонистом опиоидных рецепторов (μ-, δ-, κ-) на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы в головном мозге и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), обладает более высоким сродством к μ-рецепторам.

Другими механизмами анальгетического действия являются ингибирование обратного захвата норадреналина в нейронах и усиление выброса серотонина. Трамадол обладает противокашлевым эффектом. В отличие от морфина, трамадол в анальгетических дозах не подавляет функцию дыхания и не влияет на моторику ЖКТ. Эффекты трамадола на сердечно-сосудистую систему обычно слабо выражены.

Выраженность анальгезирующего действия в 6-10 раз слабее морфина.

В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по купированию боли комбинация парацетамол + трамадол относится к анальгетикам II ступени, следует применять в соответствии с рекомендациями.

Фармакокинетика

Трамадол представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров: правовращающего (+) и левовращающего (-). В крови определяется метаболит моно-О-дезметилтрамадол (М1). Всасывание трамадола происходит медленнее, чем парацетамола, в то же время период полувыведения (T½) трамадола длиннее.

При однократном приеме внутрь таблетки комбинации парацетамол + трамадол (325 мг + 37,5 мг) максимальные концентрации (C_{max}) в плазме крови – 64,3/55,5 нг/мл [(+)-трамадола/(-)-трамадола] и 4,2 мкг/мл парацетамола достигаются через 1,8 часа для [(+)-трамадола/(-)-трамадола] и через 0,9 часа для парацетамола соответственно.

Значимых изменений фармакокинетических параметров при приеме комбинации парацетамол + трамадол внутрь, по сравнению с приемом каждого из действующих веществ препарата в отдельности, не выявлено.

Всасывание

После приема внутрь всасывание *парацетамола* в тонком кишечнике быстрое и почти полное. C_{max} парацетамола в плазме крови достигается через 1 час и не изменяется при одновременном применении с трамадолом.

Рацемат *трамадола* быстро и практически полностью всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность однократной дозы 100 мг составляет примерно 75 %, при повторном применении она увеличивается примерно до 90 %.

Прием пищи не оказывает значительного влияния на C_{max} или степень всасывания трамадола и парацетамола, поэтому препарат можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

Парацетамол хорошо распределяется в большинстве тканей организма, кроме жировой. Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,9 л/кг. Относительно небольшая часть (~20 %) парацетамола связывается с белками плазмы крови.

Трамадол обладает высоким сродством к тканям ($Vd,\beta = 203 \pm 40$ л). Связывание с белками плазмы крови составляет около 20 %.

Метаболизм

Парацетамол метаболизируется преимущественно в печени двумя основными путями: глюкуронизацией и сульфацией. Последний путь быстро насыщается, если дозы превышают терапевтические. Небольшая часть дозы (менее 4 %) метаболизируется под действием системы цитохрома Р450 до активного метаболита (N-ацетилбензохинонимина), который в норме быстро нейтрализуется глутатионом и выводится почками после конъюгирования с цистеином и меркаптуриновой кислотой. Однако концентрация этого метаболита увеличивается при выраженной передозировке.

Трамадол после приема внутрь активно метаболизируется путем О-деметилирования (катализируется изоферментом CYP2D6) до метаболита М1, а затем – N-деметилирования (катализируется изоферментом CYP3A) до метаболита М2 с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. T½ М1 из плазмы крови составляет 7 часов. Метаболит М1 обладает анальгетическим эффектом и оказывает более выраженное действие, чем сам трамадол. Концентрация М1 в плазме крови в несколько раз ниже концентрации трамадола.

Выведение

T½ *парацетамола* у взрослых составляет от 2-х до 3-х часов. У детей он немного короче, а у новорожденных и пациентов с циррозом печени – удлинен. Парацетамол выводится преимущественно в виде глюкуроновых и сульфоновых конъюгатов, образование которых зависит от дозы парацетамола. Менее 9 % парацетамола выводится почками в неизмененном виде.

Трамадол и его метаболиты выводятся в основном почками: 30 % в неизмененном виде, а 60 % в форме метаболитов.

При почечной недостаточности T½ обоих действующих веществ препарата удлиняется.

Показания к применению

Болевой синдром средней и высокой интенсивности различной этиологии (при необходимости комбинированной терапии трамадолом и парацетамолом).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, наркотическими анальгетиками, опиоидами и психотропными препаратами;
- одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и в течение двух недель после их отмены;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 10 мл/мин);
- эпилепсия, не контролируемая лечением;
- детский возраст до 12 лет (специальных исследований по оценке эффективности и безопасности в данной возрастной группе не проводилось);
- беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

Печеночная недостаточность средней степени тяжести, почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 10-30 мл/мин), пациенты с опиоидной зависимостью, с черепно-мозговой травмой, пациенты, склонные к развитию судорожного синдрома, или пациенты с контролируемой эпилепсией, или одновременно принимающие препараты, снижающие порог судорожной готовности (особенно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [СИОЗС], трициклические антидепрессанты, нейролептики, анальгетики центрального действия или местноанестезирующие средства), пациенты с дисфункцией желчевыводящих путей, пациенты, находящиеся в состоянии шока, с нарушением сознания неизвестной этиологии, с нарушением функции дыхательного центра или с дыхательной недостаточностью, с внутричерепной гипертензией; одновременное применение с агонистами-антагонистами или частичными агонистами опиоидных рецепторов (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин), средствами местной анестезии, перед поверхностной общей анестезией (например, энфлураном и динитрогена оксидом).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Поскольку препарат Рамлепса® представляет собой фиксированную комбинацию действующих веществ, включая трамадол, он противопоказан во время беременности.

Парацетамол

Большой объем данных, содержащих информацию о женщинах во время беременности, не демонстрирует тератогенной, неонатальной токсичности и фетотоксичности. Эпидемиологические исследования неврологического развития у детей, подвергшихся воздействию парацетамола в утробе матери, демонстрируют неоднозначные результаты. В случае клинической необходимости парацетамол может применяться во время беременности, однако его следует назначать в минимальной эффективной дозе на минимально возможный срок и с минимально возможной частотой.

Трамадол

Трамадол не следует применять во время беременности, поскольку нет достаточных данных для оценки безопасности трамадола у беременных женщин. Трамадол, принимаемый до или во время родов, не влияет на сократительную способность матки. У новорожденных он может вызывать изменение частоты дыхания, которое обычно не является клинически значимым. Длительное применение трамадола во время беременности может привести к развитию синдрома «отмены» у новорожденного после рождения (вследствие привыкания).

Период грудного вскармливания

Поскольку препарат Рамлепса® представляет собой фиксированную комбинацию действующих веществ, включая трамадол, он противопоказан во время кормления грудью.

Парацетамол

Парацетамол выделяется в грудное молоко в количестве, не являющемся клинически значимым. По имеющимся литературным данным в период грудного вскармливания применение парацетамола в качестве монопрепарата не противопоказано.

Трамадол

Около 0,1 % дозы трамадола, полученной матерью, выделяется в грудное молоко. В раннем послеродовом периоде находящиеся на грудном вскармливании дети, матери которых принимали трамадол (внутрь в суточной дозе до 400 мг), в среднем получают суточную дозу, равную 3 % от принятой дозы матерью (в пересчете на массу тела). Поэтому трамадол не следует применять в период грудного вскармливания, или грудное вскармливание следует прекратить на время лечения трамадолом. Прекращение грудного вскармливания после однократного приема трамадола обычно не требуется.

Фертильность

Пострегистрационное наблюдение не позволяет предположить влияние трамадола на репродуктивную функцию. Исследования на животных и пострегистрационные наблюдения не выявили влияния трамадола на фертильность. Исследований по изучению влияния применения комбинации парацетамол + трамадол на репродуктивную токсичность не проводилось.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетку проглотить целиком, запивая достаточным количеством воды.

Нельзя разламывать или разжевывать таблетку.

Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от выраженности болевого синдрома и ответа пациента на проводимую терапию. При этом всегда следует выбирать минимальную эффективную дозу.

Максимальная суточная доза – 8 таблеток (эквивалентно 300 мг трамадола и 2600 мг парацетамола). Интервал между приемами препарата Рамлепса® внутрь должен составлять не менее 6 часов.

Режим дозирования

Взрослые и подростки (от 12 лет и старше)

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 таблетки препарата Рамлепса® (эквивалентно 75 мг трамадола и 650 мг парацетамола).

При необходимости повторного или длительного приема препарата Рамлепса® лечение следует проводить под тщательным наблюдением врача (по возможности с перерывами в курсах лечения) для определения необходимости продолжения терапии.

Дети до 12 лет

Специальных исследований по оценке эффективности и безопасности комбинации парацетамол + трамадол в данной возрастной группе не проводилось. Препарат Рамлепса® не рекомендован для применения у детей до 12 лет.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте до 75 лет при отсутствии клинических проявлений печеночной и почечной недостаточности коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов старше 75 лет выведение замедляется. Следовательно, при необходимости интервал между приемами препарата следует увеличить.

Пациенты с почечной недостаточностью. Гемодиализ

Препарат Рамлепса® противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 10 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени

тяжести (КК 10-30 мл/мин) интервал между приемами препарата Рамлепса® должен быть увеличен до 12 часов. Поскольку при проведении гемодиализа или гемофильтрации трамадол выводится очень медленно, назначение препарата Рамлепса® после процедуры гемодиализа с целью поддержания обезболивающего эффекта обычно не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Рамлепса® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени. При печеночной недостаточности средней степени тяжести выведение трамадола из организма замедлено. У таких пациентов интервал между приемами следует увеличить согласно состоянию пациента.

Побочное действие

Наиболее частые нежелательные явления, отмеченные в ходе клинических исследований: тошнота, головокружение и сонливость, которые наблюдались более чем у 10 % пациентов.

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая ВОЗ:

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

частота неизвестна – гипогликемия.

Нарушения психики:

часто – спутанность сознания, лабильность настроения (тревога, нервозность, эйфория), нарушения сна;

нечасто – депрессия, галлюцинации, «кошмарные» сновидения;

редко – делирий, лекарственная зависимость.

Пострегистрационное наблюдение:

очень редко – злоупотребление.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головокружение, сонливость;

часто – головная боль, тремор;

нечасто – непроизвольные сокращения мышц, парестезия, амнезия;

редко – атаксия, судороги, обморок, нарушение речи;

частота неизвестна – серотониновый синдром.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко – миоз, мидриаз, нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – повышение артериального давления (АД), ощущение «приливов» крови к коже лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – одышка;

частота неизвестна – икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – тошнота;

часто – рвота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, боль в животе, диспепсия, метеоризм;

нечасто – дисфагия, мелена.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – повышенное потоотделение, кожный зуд;

нечасто – кожные реакции (кожная сыпь, крапивница).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи), альбуминурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто – озноб, боль в груди.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто – повышение активности трансаминаз в плазме крови.

Нежелательные эффекты, которые не встречались в клинических исследованиях, однако их связь с применением трамадола или парацетамола исключить нельзя

Парацетамол:

- при применении парацетамола нежелательные реакции наблюдались в редких случаях; возможны реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь. Описаны случаи нарушений со стороны органов кроветворения, в том числе

тромбоцитопения и агранулоцитоз. Причинно-следственная связь с приемом парацетамола не установлена;

- имеется несколько сообщений, что одновременное применение парацетамола с антикоагулянтами непрямого действия может вызывать гипопротромбинемию;
- описаны очень редкие случаи серьезных кожных реакций.

Трамадол:

- ортостатическая гипотензия, брадикардия, коллапс;
- в клинической практике при одновременном применении с варфарином редко наблюдали изменение эффекта варфарина, включая удлинение протромбинового времени;
- редко – аллергические реакции с респираторными симптомами (например, одышка, бронхоспазм, свистящее дыхание, ангионевротический отек) и анафилактический шок;
- редко – изменения аппетита, мышечная слабость и угнетение дыхания;
- психические расстройства, которые отличаются по интенсивности и природе (в зависимости от типа личности и длительности лечения) – изменение настроения (как правило, эйфория, иногда дисфория), изменение двигательной активности (обычно повышенная утомляемость, реже повышение активности) и нарушение когнитивных и сенсорных функций (например, расстройства восприятия, нарушение процесса принятия решений);
- описаны случаи обострения течения бронхиальной астмы, хотя причинно-следственная связь не установлена;
- симптомы синдрома «отмены», сходные с таковыми при отмене наркотических анальгетиков: ажитация, тревога, нервозность, бессонница, гиперкинезия, тремор и реакции со стороны ЖКТ. Очень редко при резкой отмене трамадола отмечались другие симптомы: панические атаки, выраженная тревога, галлюцинации, парестезия, звон в ушах и нехарактерные симптомы со стороны ЦНС.

Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки препарата Рамлепса® могут включать симптомы передозировки трамадола или парацетамола, а также обоих действующих веществ.

Парацетамол

Передозировка имеет особо важное значение у детей. Симптомами передозировки парацетамола в первые 24 часа являются бледность, тошнота, рвота, анорексия и боль в животе. Повреждение печени может проявиться через 12-48 часов после приема парацетамола. Могут возникнуть нарушения метаболизма глюкозы и метаболический ацидоз. При тяжелом отравлении печеночная недостаточность может прогрессировать до энцефалопатии, комы и смерти. Острая почечная недостаточность с острым тубулярным некрозом может развиться даже при отсутствии серьезных повреждений печени. Сообщалось о сердечной аритмии и панкреатите.

Повреждение печени возможно у взрослых, которые приняли 7,5-10 г или более парацетамола. Считается, что избыточные количества токсичного метаболита (который при приеме парацетамола в рекомендованных дозах обезвреживается глутатионом) необратимо связываются с тканями печени.

Трамадол

При передозировке трамадола возможны симптомы, наблюдающиеся при передозировке других опиоидных анальгетиков, например, миоз, рвота, коллапс, нарушения сознания вплоть до развития комы, судороги, угнетение дыхания вплоть до апноэ. Также сообщалось о развитии серотонинового синдрома.

Лечение

Экстренная госпитализация в специализированное отделение. Если пациент находится в сознании, необходимо вызвать рвоту или провести промывание желудка и принять абсорбенты (активированный уголь).

До начала лечения необходимо как можно скорее определить плазменные концентрации парацетамола и трамадола, а также оценить функцию печени (в начале и в динамике [каждые 24 часа]). Обычно выявляется повышение сывороточной активности «печеночных» ферментов (аспартатаминотрансфераза [АСТ], аланинаминотрансфераза [АЛТ]), которое затем нормализуется через одну-две недели.

Следует поддерживать функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, обеспечить проходимость дыхательных путей, при угнетении дыхания (при передозировке трамадолом) вводят налоксон, при возникновении судорог – диазепам (внутривенно). Диазепам должен применяться с осторожностью, т. к. возможно повышение риска угнетения дыхания.

Взрослым или подросткам, принявшим в течение последних 4-х часов примерно 7,5 г или более парацетамола, и ребенку, принявшему в течение последних 4-х часов ≥ 150 мг/кг парацетамола, проводится промывание желудка. Через 4 часа после передозировки следует определить концентрацию парацетамола в плазме крови для оценки риска развития

поражения печени (посредством номограммы Румэка-Мэттью). Может потребоваться применение метионина внутрь или ацетилцистеина внутривенно, что может оказать благоприятное действие, по крайней мере, в течение первых 48 часов после передозировки. Наиболее эффективно применение ацетилцистеина (внутривенное введение) в первые 8 часов после приема парацетамола. Если прошло более 8 часов после приема парацетамола, следует также применять внутрь или внутривенно ацетилцистеин в течение всего периода лечения. При подозрении наличия тяжелой передозировки лечение ацетилцистеином должно быть начато немедленно. Гемодиализ или гемофильтрация неэффективны.

Независимо от принятой дозы парацетамола антидот (ацетилцистеин) необходимо ввести внутрь или внутривенно как можно быстрее – по возможности в течение первых 8 часов после передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказано одновременное применение со следующими препаратами:

- *ингибиторы МАО (неселективные, А- и В-селективные)* – возможно развитие серотонинового синдрома или симптомов, сходных с клинической картиной серотонинового синдрома: диарея, тахикардия, повышенное потоотделение, тремор, спутанность сознания, кома.

Препарат Рамлепса® может назначаться не ранее чем через 2 недели после отмены ингибиторов МАО.

Не рекомендуется одновременное применение со следующими препаратами:

- *алкоголь* – усиление седативного эффекта трамадола, ослабление внимания. Следует избегать приема алкогольных напитков или спиртосодержащих лекарственных препаратов;
- *карбамазепин* и другие индукторы микросомальных ферментов печени – возможно снижение эффективности (уменьшение анальгезирующего эффекта и его длительности) вследствие уменьшения концентрации трамадола в плазме крови;
- агонисты-антагонисты или частичные агонисты опиоидных рецепторов (*бупренорфин, налбуфин, пентазоцин*) – возможно снижение эффективности (уменьшение анальгезирующего эффекта) за счет конкурентного блокирования рецепторов, риск развития синдрома «отмены».

Одновременное применение требует осторожности:

- Трамадол может вызывать судороги и усиливать воздействие СИОЗС, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), трициклических

антидепрессантов, антипсихотических средств и других лекарственных препаратов, снижающих порог судорожной готовности (таких как бупропион, миртазапин), таким образом повышая риск развития судорог.

- Одновременное применение трамадола и *серотонинергических препаратов*, таких как СИОЗС, ИОЗСН, ингибиторы МАО (см. раздел «Противопоказания»), трициклические антидепрессанты, противомигренозные препараты и миртазапин, может вызывать развитие серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния.
- *Другие производные опиоидов* (включая противокашлевые лекарственные препараты и средства для лечения синдрома «отмены»), бензодиазепины и барбитураты: повышенный риск угнетения дыхания, который в случае передозировки может привести к летальному исходу.
- *Другие препараты, угнетающие ЦНС*, такие как другие производные опиоидов (включая противокашлевые препараты и средства для лечения синдрома «отмены»), барбитураты, бензодиазепины, другие анксиолитики, снотворные препараты, антидепрессанты с седативным эффектом, антигистаминные препараты с седативным эффектом, нейролептики, гипотензивные лекарственные средства с центральным механизмом действия, талидомид и баклофен. Эти препараты могут усиливать угнетение ЦНС. Снижение концентрации внимания может сделать управление транспортными средствами и работу с механизмами опасными.
- Одновременное применение опиоидов с *седативными препаратами*, такими как бензодиазепины или связанные с ними препараты, увеличивает риск седации, угнетения дыхания, развития комы и летального исхода из-за аддитивного эффекта. Доза и продолжительность одновременного применения препарата Рамлепса® и указанных групп препаратов должны быть ограничены.
- Следует проявлять осторожность во время одновременного применения препарата Рамлепса® и *производных кумарина* (например, варфарин), т. к. у некоторых пациентов отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) с развитием выраженного кровотечения и экхимозов.
- Другие лекарственные средства, ингибирующие изофермент CYP3A4, такие как кетоконазол и эритромицин, могут ингибировать метаболизм трамадола (N-деметилирование) и, возможно, метаболизм активного О-дезметилтрамадола. Клиническая значимость такого взаимодействия не изучена.

- В ограниченном числе исследований предоперационное или послеоперационное применение противорвотного антагониста 5-НТ3 – *ондансетрона* увеличивало потребность в трамадоле у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.

Особые указания

У взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше максимальная суточная доза препарата Рамлепса® не должна превышать 8 таблеток. Пациенты должны быть проинформированы о том, что не следует превышать рекомендованную дозу или одновременно принимать другие препараты, содержащие трамадол и парацетамол (в том числе отпускаемые без рецепта), без консультации врача.

Препарат Рамлепса® противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин).

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не следует применять препарат Рамлепса®. Риск передозировки парацетамолом выше у пациентов с нецирротическим алкогольным поражением печени. При нарушениях функции печени средней степени тяжести необходимо увеличить интервал между приемами препарата.

У пациентов с дыхательной недостаточностью тяжелой степени применение препарата Рамлепса® не рекомендуется.

У пациентов с опиоидной зависимостью трамадол в качестве заместительной терапии не применяется. Трамадол не купирует симптомы синдрома «отмены» морфина.

У пациентов, склонных к развитию судорожного синдрома или одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной готовности (особенно СИОЗС, трициклические антидепрессанты, нейролептики, анальгетики центрального действия или местноанестезирующие средства), на фоне применения трамадола наблюдали развитие судорог. Риск возникновения судорог увеличивается при применении трамадола в дозах, превышающих максимально рекомендуемые. У пациентов с контролируемой эпилепсией и у пациентов, склонных к развитию судорожного синдрома, препарат Рамлепса® может применяться только по жизненным показаниям. Одновременное применение агонистов-антагонистов или частичных агонистов опиоидных рецепторов (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) не рекомендуется.

Были получены сообщения о развитии серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния, у пациентов, получавших трамадол в комбинации с другими серотонинергическими препаратами или в качестве монотерапии (см. разделы «Побочное действие», «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если сопутствующее лечение другими серотонинергическими препаратами клинически

оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно во время начала лечения и при увеличении дозы препарата. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния, расстройства вегетативной нервной системы, нервно-мышечные нарушения и/или желудочно-кишечные симптомы. При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения терапии в зависимости от тяжести симптомов. Отмена серотонинергических препаратов, как правило, приводит к быстрому улучшению состояния пациента.

Опиоиды могут вызывать расстройства дыхания, связанные со сном, в том числе центральное апноэ во сне (ЦАС) и гипоксемию, связанную со сном. При применении опиоидов риск ЦАС дозозависимо возрастает. У пациентов с ЦАС следует рассмотреть вопрос о снижении общей дозы опиоидов.

Одновременное применение препарата Рамлепса® и седативных средств (например, таких как бензодиазепины) может привести к развитию седативного эффекта, угнетению дыхания, коме и летальному исходу. В связи с этим одновременное назначение указанных лекарственных средств должно применяться только у тех пациентов, у которых применение альтернативных вариантов лечения невозможно. Если принято решение о назначении препарата Рамлепса® одновременно с седативными препаратами, следует применять минимальную эффективную дозу, а продолжительность лечения должна быть как можно короче.

Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов для выявления симптомов угнетения дыхания и седативного эффекта. Поэтому настоятельно рекомендуется информировать пациентов и/или лиц, ухаживающих за ними, о возможности развития этих симптомов.

Применение опиоидных анальгетиков может привести к редкому, но серьезному заболеванию, при котором надпочечники не вырабатывают достаточного количества кортизола (риск развития надпочечниковой недостаточности). Кортизол помогает реагировать на стресс.

В отдельных случаях опиоидные анальгетики могут вызывать обратимую недостаточность надпочечников, требующую контроля и глюкокортикоидной заместительной терапии. Симптомы острой или хронической недостаточности надпочечников могут включать сильную боль в животе, тошноту и рвоту, пониженное артериальное давление, крайнюю утомляемость, снижение аппетита и снижение массы тела.

При длительном применении опиоидных анальгетиков существует риск снижения уровня половых гормонов.

Трамадол имеет низкий потенциал развития лекарственной зависимости. Однако при длительном применении возможны привыкание, физическая и психическая зависимость.

Клиническая потребность в лечении боли должна регулярно пересматриваться. У пациентов с опиоидной зависимостью, зависимостью в анамнезе или имеющих в анамнезе данные о злоупотреблении лекарственными веществами, лечение должно проводиться только в течение короткого периода времени и под наблюдением врача.

Препарат Рамлепса® следует применять с осторожностью у пациентов с черепно-мозговой травмой, склонных к развитию судорожного синдрома, с заболеваниями желчевыводящих путей, находящихся в состоянии шока, с нарушением сознания неизвестной этиологии, с дыхательной недостаточностью и внутричерепной гипертензией.

У некоторых пациентов передозировка парацетамола может оказывать токсическое действие на печень.

При отмене трамадола, применявшегося даже в терапевтических дозах и в течение короткого периода времени, могут наблюдаться симптомы синдрома «отмены», идентичные таковым при отмене наркотических анальгетиков.

Если установлено, что пациент больше не нуждается в терапии препаратом Рамлепса®, целесообразно постепенное уменьшение дозы препарата в целях предотвращения развития синдрома «отмены».

Сообщалось (в рамках одного из исследований), что применение трамадола во время общей анестезии энфлураном и закисью азота способствовало пробуждению пациента во время оперативного вмешательства. Рекомендуется избегать применения трамадола во время поверхностной анестезии до получения дополнительной информации.

Трамадол метаболизируется в печени с участием *изофермента CYP2D6*. Если у пациента имеется дефицит этого изофермента или он полностью отсутствует, то надлежащий обезболивающий эффект может быть не достигнут. Показано, что дефицит этого изофермента может наблюдаться примерно у 7 % представителей европеоидной расы. Однако, если у пациента метаболическая активность очень высокая, существует риск развития опиоидной токсичности даже при обычно назначаемых дозах.

Общие симптомы опиоидной токсичности включают: спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, сужение зрачков, тошноту, рвоту, запор и отсутствие аппетита. В тяжелых случаях опиоидная токсичность может включать симптомы угнетения кровообращения и дыхания, которые могут угрожать жизни и в очень редких случаях закончиться летальным исходом.

Оценки распространенности очень высокой метаболической активности в разных популяциях приведены ниже:

Популяция	Распространенность, %
Африканская/эфиопская	29,0 %
Афроамериканцы	3,4-6,5 %
Азиатская	1,2-2,0 %
Европеоидная	3,6-6,5 %
Греки	6,0 %
Венгры	1,9 %
Северные европейцы	1,0-2,0 %

Послеоперационное применение у детей

В опубликованной литературе имеются сообщения о том, что применение трамадола у детей с обструктивным апноэ во сне после тонзиллэктомии и/или аденотомии приводило к развитию редких, но опасных для жизни нежелательных явлений. Следует проявлять особую осторожность при применении трамадола у детей для купирования боли в послеоперационном периоде и осуществлять тщательный мониторинг с целью своевременного выявления симптомов опиоидной токсичности (включая угнетение дыхания).

Дети с нарушением функции дыхания

Трамадол не рекомендуется для применения у детей, у которых может быть нарушена функция дыхания, включая нейромышечные расстройства, тяжелые заболевания сердца или органов дыхания, инфекции верхних дыхательных путей или легких, множественные травмы или обширные хирургические вмешательства. Указанные факторы могут ухудшить симптомы опиоидной токсичности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Рамлепса® оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами. Трамадол может вызывать сонливость и головокружение, которые могут усиливаться под действием алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС, поэтому во время лечения следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 325 мг + 37,5 мг.

По 10 таблеток в блистер из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ белой пленки - алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Относится к Перечню лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Относится к Перечню лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы Тамкович Т. В.