МИНЗДРАВ РОССИИ
П №015588/01 - 211221
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Залдиар®
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 325 мг+37.5 мг

Фармацеутичи Форменти С.п.А., Италия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 211221 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Более чем у 10% пациентов при назначении комбинации трамадола и парацетамола отмечаются тошнота, головокружение и сонливость. Частота встречаемости побочных действий классифицируется следующим образом: 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); неизвестная частота - не может быть оценена на основе имеющихся данных. В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. *Нарушения психики:* часто - спутанность сознания, изменение настроения, тревога, нервозность, эйфория, нарушения сна; нечасто - депрессия, галлюцинации, кошмары; редко – делирий, лекарственная зависимость.	**Побочное действие** Более чем у 10% пациентов при назначении комбинации трамадола и парацетамола отмечаются тошнота, головокружение и сонливость. Частота встречаемости побочных действий классифицируется следующим образом: 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); неизвестная частота - не может быть оценена на основе имеющихся данных. В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. *Нарушения психики:* часто - спутанность сознания, изменение настроения, тревога, нервозность, эйфория, нарушения сна; нечасто - депрессия, галлюцинации, кошмары; редко – делирий, лекарственная зависимость.

Постмаркетинговые наблюдения	Постмаркетинговые наблюдения
Очень редко (<1/10000): злоупотребление. *Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головокружение, сонливость; часто - головная боль, тремор; нечасто - непроизвольные сокращения мышц, парестезии, амнезия; редко - атаксия, судороги, обморок, нарушения речи. *Нарушения со стороны органа зрения:* редко - «затуманенное» зрение, миоз, мидриаз. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто - звон в ушах. *Нарушения со стороны сердца:* нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, аритмия. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - тошнота; часто - рвота, запор, сухость во рту, диарея, боль в животе, диспепсия, метеоризм; нечасто - дисфагия, мелена. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто - озноб, боль в грудной клетке. *Лабораторные и инструментальные данные:* нечасто - повышение активности трансаминаз, неизвестная частота – гипогликемия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - альбуминурия, расстройства мочеиспускания (дизурия и задержка мочи). *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - одышка.	Очень редко (<1/10000): злоупотребление. *Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – головокружение, сонливость; часто - головная боль, тремор; нечасто - непроизвольные сокращения мышц, парестезии, амнезия; редко - атаксия, судороги, обморок, нарушения речи. *Нарушения со стороны органа зрения:* редко - «затуманенное» зрение, миоз, мидриаз. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто - звон в ушах. *Нарушения со стороны сердца:* нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, аритмия. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - тошнота; часто - рвота, запор, сухость во рту, диарея, боль в животе, диспепсия, метеоризм; нечасто - дисфагия, мелена. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто - озноб, боль в грудной клетке. *Лабораторные и инструментальные данные:* нечасто - повышение активности трансаминаз, неизвестная частота – гипогликемия. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - альбуминурия, расстройства мочеиспускания (дизурия и задержка мочи). *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - одышка.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - потливость, кожный зуд; нечасто - кожные реакции (сыпь, крапивница). *Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – артериальная гипертония, приливы жара. Возникновение нижеследующих нежелательных реакций, как известно связанных с применением трамадола или парацетамола, не может быть исключено, хотя это и не наблюдалось во время клинического применения препарата Залдиар®. **Трамадол:** - ортостатическая гипотензия, брадикардия, коллапс; - изменение варфаринового эффекта, включая повышение протромбинового времени; - аллергические реакции с респираторными симптомами (такие как одышка, бронхоспазм, свистящее дыхание, ангионевротический отек) и анафилаксия; - изменение аппетита, моторная слабость, угнетение дыхания; - психические расстройства различной выраженности и характера (в зависимости от типа личности и продолжительности лечения). Они включают изменение настроения (как правило, эйфория, иногда дисфория), изменение активности (обычно повышенная утомляемость, реже повышение физической активности), нарушение когнитивных функций и восприятия (например, процесс принятия решений, расстройства восприятия);	*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - потливость, кожный зуд; нечасто - кожные реакции (сыпь, крапивница). *Нарушения со стороны сосудов:* нечасто – артериальная гипертония, приливы жара. Возникновение нижеследующих нежелательных реакций, как известно связанных с применением трамадола или парацетамола, не может быть исключено, хотя это и не наблюдалось во время клинического применения препарата Залдиар®. **Трамадол:** - ортостатическая гипотензия, брадикардия, коллапс; - изменение варфаринового эффекта, включая повышение протромбинового времени; - аллергические реакции с респираторными симптомами (такие как одышка, бронхоспазм, свистящее дыхание, ангионевротический отек) и анафилаксия; - изменение аппетита, моторная слабость, угнетение дыхания, икота (частота неизвестна); - психические расстройства различной выраженности и характера (в зависимости от типа личности и продолжительности лечения). Они включают изменение настроения (как правило, эйфория, иногда дисфория), изменение активности (обычно повышенная утомляемость, реже повышение физической активности), нарушение когнитивных функций и восприятия (например, процесс принятия решений, расстройства восприятия);

- сообщалось о возможном усугублении симптомов астмы, хотя причинно-следственная связь не была установлена; - признаки синдрома «отмены» могут проявляться в виде беспокойства, тревоги, нервозности, бессонницы, гиперкинезии, тремора и расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта. Другие симптомы, которые наблюдались крайне редко при резком прекращении лечения трамадолом, включают в себя: панические атаки, выраженную тревогу, галлюцинации, парестезии, звон в ушах, необычные симптомы со стороны ЦНС. **Парацетамол:** - побочные эффекты возникают редко, возможны реакции гиперчувствительности к препарату, включая кожную сыпь; нарушения кроветворения, включающие тромбоцитопению и агранулоцитоз, причинно-следственная связь с применением парацетамола не установлена; - имеются данные, что одновременное применение парацетамола с антикоагулянтами непрямого действия (например, варфарином) может приводить к гипопротромбинемии; в других исследованиях - протромбиновое время не изменялось; - в очень редких случаях сообщалось о серьезных кожных реакциях.	- сообщалось о возможном усугублении симптомов астмы, хотя причинно-следственная связь не была установлена; - серотониновый синдром (частота неизвестна). - признаки синдрома «отмены» могут проявляться в виде беспокойства, тревоги, нервозности, бессонницы, гиперкинезии, тремора и расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта. Другие симптомы, которые наблюдались крайне редко при резком прекращении лечения трамадолом, включают в себя: панические атаки, выраженную тревогу, галлюцинации, парестезии, звон в ушах, необычные симптомы со стороны ЦНС. **Парацетамол:** - побочные эффекты возникают редко, возможны реакции гиперчувствительности к препарату, включая кожную сыпь; нарушения кроветворения, включающие тромбоцитопению и агранулоцитоз, причинно-следственная связь с применением парацетамола не установлена; - имеются данные, что одновременное применение парацетамола с антикоагулянтами непрямого действия (например, варфарином) может приводить к гипопротромбинемии; в других исследованиях - протромбиновое время не изменялось; - в очень редких случаях сообщалось о серьезных кожных реакциях.
Передозировка	**Передозировка**

Залдиар® – фиксированная комбинация двух действующих веществ. Симптомы передозировки могут включать симптомы передозировки как трамадола, так и парацетамола или обоих веществ. Симптомы передозировки трамадола: - при передозировке трамадола возможны симптомы, наблюдающиеся при передозировке других опиоидных анальгетиков, например: миоз, рвота, коллапс, нарушение сознания вплоть до комы, судороги, нарушение дыхания вплоть до остановки дыхания. Симптомы передозировки парацетамола: - передозировка чаще наблюдается в детском возрасте. Симптомами передозировки парацетамола в первые 24 часа являются бледность, тошнота, рвота, анорексия и боль в животе. Поражения печени могут возникнуть спустя 12-48 часов после передозировки парацетамола. Могут отмечаться нарушения метаболизма глюкозы и метаболический ацидоз. При значительной передозировке печёночная недостаточность может прогрессировать до энцефалопатии, комы и летального исхода. Острая почечная недостаточность с острым тубулярным некрозом может развиваться даже при отсутствии тяжелого поражения печени. Возможны нарушения ритма сердца и панкреатит. У взрослых поражение печени возможно после приема внутрь 7,5-10 г или более парацетамола. Установлено, что избыточное количество токсичного метаболита (который при	Залдиар® – фиксированная комбинация двух действующих веществ. Симптомы передозировки могут включать симптомы передозировки как трамадола, так и парацетамола или обоих веществ. Симптомы передозировки трамадола: - при передозировке трамадола возможны симптомы, наблюдающиеся при передозировке других опиоидных анальгетиков, например: миоз, рвота, коллапс, нарушение сознания вплоть до комы, судороги, нарушение дыхания вплоть до остановки дыхания; сообщалось также о развитии серотонинового синдрома. Симптомы передозировки парацетамола: - передозировка чаще наблюдается в детском возрасте. Симптомами передозировки парацетамола в первые 24 часа являются бледность, тошнота, рвота, анорексия и боль в животе. Поражения печени могут возникнуть спустя 12-48 часов после передозировки парацетамола. Могут отмечаться нарушения метаболизма глюкозы и метаболический ацидоз. При значительной передозировке печёночная недостаточность может прогрессировать до энцефалопатии, комы и летального исхода. Острая почечная недостаточность с острым тубулярным некрозом может развиваться даже при отсутствии тяжелого поражения печени. Возможны нарушения ритма сердца и панкреатит. У взрослых поражение печени возможно после приема внутрь 7,5-10 г или более параце-

применении парацетамола в рекомендованных дозах обезвреживается глутатионом), необратимо связывается с тканью печени. Неотложная медицинская помощь: - немедленная госпитализация в специализированное отделение; - поддержание функции дыхания и кровообращения; - перед началом терапии необходимо провести анализ крови для определения концентрации трамадола и парацетамола в плазме крови и для определения биохимических маркеров поражения печени; - лабораторное определение биохимических маркеров поражения печени проводят при поступлении пациента с передозировкой, и повторяют каждые 24 часа. Наблюдается увеличение активности ферментов печени в плазме крови: аспарагинаминотранферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), которое нормализуется в течение одной или двух недель; - опорожнить желудок, вызывая рвоту (если пациент в сознании) или выполнить промывание желудка; - необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и поддержание функции сердечно-сосудистой системы, при нарушении дыхания применяется налоксон, в случае возникновения судорог – диазепам. Диазепам должен применяться с осторожностью, так как может повысить риск угнетения дыхания;	тамола. Установлено, что избыточное количество токсичного метаболита (который при применении парацетамола в рекомендованных дозах обезвреживается глутатионом), необратимо связывается с тканью печени. Неотложная медицинская помощь: - немедленная госпитализация в специализированное отделение; - поддержание функции дыхания и кровообращения; - перед началом терапии необходимо провести анализ крови для определения концентрации трамадола и парацетамола в плазме крови и для определения биохимических маркеров поражения печени; - лабораторное определение биохимических маркеров поражения печени проводят при поступлении пациента с передозировкой, и повторяют каждые 24 часа. Наблюдается увеличение активности ферментов печени в плазме крови: аспарагинаминотранферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), которое нормализуется в течение одной или двух недель; - опорожнить желудок, вызывая рвоту (если пациент в сознании) или выполнить промывание желудка; - необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и поддержание функции сердечно-сосудистой системы, при нарушении дыхания применяется налоксон, в случае возникновения судорог – диазепам. Диа-

- трамадол плохо выводится из сыворотки крови при гемодиализе или гемофильтрации, поэтому проведение гемодиализа или гемофильтрации не является эффективным методом терапии передозировки трамадола. При появлении симптомов передозировки парацетамола требуется незамедлительное начало терапии. Даже при отсутствии ранних симптомов передозировки следует экстренно госпитализировать пациента для оказания медицинской помощи. Промывание желудка требуется, если в течение предшествующих 4 ч взрослый или подросток принял ≥7,5 г парацетамола или ребенок - ≥150 мг/кг парацетамола. Спустя 4 ч после передозировки необходимо определить концентрацию парацетамола в плазме крови, чтобы оценить вероятность развития токсического гепатита (по номограмме парацетамола). Наиболее эффективно назначение ацетилцистеина внутривенно в течение первых 8 ч после передозировки. Тем не менее, ацетилцистеин следует назначать даже через 8 ч после передозировки, вплоть до окончания терапии. При подозрении на массивную передозировку следует немедленно начать введение ацетилцистеина. Кроме того, требуется проведение общей поддерживающей терапии. Независимо от дозы парацетамола, антидот парацетамола (ацетилцистеин) нужно начать вводить внутрь или внутривенно как можно раньше. Если возможно, в течение первых 8 ч после передозировки.	зепам должен применяться с осторожностью, так как может повысить риск угнетения дыхания; - трамадол плохо выводится из сыворотки крови при гемодиализе или гемофильтрации, поэтому проведение гемодиализа или гемофильтрации не является эффективным методом терапии передозировки трамадола. При появлении симптомов передозировки парацетамола требуется незамедлительное начало терапии. Даже при отсутствии ранних симптомов передозировки следует экстренно госпитализировать пациента для оказания медицинской помощи. Промывание желудка требуется, если в течение предшествующих 4 ч взрослый или подросток принял ≥7,5 г парацетамола или ребенок - ≥150 мг/кг парацетамола. Спустя 4 ч после передозировки необходимо определить концентрацию парацетамола в плазме крови, чтобы оценить вероятность развития токсического гепатита (по номограмме парацетамола). Наиболее эффективно назначение ацетилцистеина внутривенно в течение первых 8 ч после передозировки. Тем не менее, ацетилцистеин следует назначать даже через 8 ч после передозировки, вплоть до окончания терапии. При подозрении на массивную передозировку следует немедленно начать введение ацетилцистеина. Кроме того, требуется проведение общей поддерживающей терапии. Независимо от дозы парацетамола, антидот парацетамола (ацетилцистеин) нужно начать

	вводить внутрь или внутривенно как можно раньше. Если возможно, в течение первых 8 ч после передозировки.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Противопоказано одновременное применение препарата Залдиар®: - с ингибиторами МАО (неселективными, А и В-селективными). Возможно развитие серотонинового синдрома или симптомов, сходных с клинической картиной серотонинового синдрома: диарея, тахикардия, потливость, тремор, спутанность сознания, кома. Залдиар® может назначаться не ранее чем через 2 недели после отмены ингибиторов МАО. Не рекомендовано одновременное применение препарата Залдиар®: - с алкоголем. Алкоголь потенцирует седативное действие опиоидных анальгетиков, нарушается концентрация внимания, способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Следует избегать употребления алкогольных напитков и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь; - с карбамазепином и другими индукторами микросомальных ферментов печени. Возможно снижение эффективности и длительности анальгетического действия вследствие уменьшения концентрации трамадола в плазме крови; - с агонистами-антагонистами или частичными агонистами опиоидных рецепторов	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Противопоказано одновременное применение препарата Залдиар®: - с ингибиторами МАО (неселективными, А и В-селективными). Возможно развитие серотонинового синдрома или симптомов, сходных с клинической картиной серотонинового синдрома: диарея, тахикардия, потливость, тремор, спутанность сознания, кома. Залдиар® может назначаться не ранее чем через 2 недели после отмены ингибиторов МАО. Не рекомендовано одновременное применение препарата Залдиар®: - с алкоголем. Алкоголь потенцирует седативное действие опиоидных анальгетиков, нарушается концентрация внимания, способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Следует избегать употребления алкогольных напитков и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь; - с карбамазепином и другими индукторами микросомальных ферментов печени. Возможно снижение эффективности и длительности анальгетического действия вследствие уменьшения концентрации трамадола в плазме крови; - с агонистами-антагонистами или частичными агонистами опиоидных рецепторов

(бупренорфин, налбуфин, пентазоцин). Возможно уменьшение анальгезирующего эффекта за счет конкурентного блокирования рецепторов, риск развития синдрома «отмены». Необходима осторожность при одновременном назначении препарата Залдиар®: - с препаратами, снижающими порог судорожной готовности (такими как бупропион, миртазапин, тетрагидроканнабинол), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами и антипсихотиками. Возможно возникновение судорог; - с серотонинергическими лекарственными средствами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и миртазапин. Возможно развитие серотонинового синдрома: непроизвольные мышечные сокращения, окулогирный криз с ажитацией или повышенным потоотделением, тремор и гиперрефлексия, артериальная гипертония и повышение температуры тела >38°С в сочетании с окулогирным кризом. Отмена серотонинергических препаратов вызывает быстрое исчезновение симптомов. Необходимая терапия определяется клинической картиной и выраженностью симптомов;	(бупренорфин, налбуфин, пентазоцин). Возможно уменьшение анальгезирующего эффекта за счет конкурентного блокирования рецепторов, риск развития синдрома «отмены». Необходима осторожность при одновременном назначении препарата Залдиар®: - с препаратами, снижающими порог судорожной готовности (такими как бупропион, миртазапин, тетрагидроканнабинол), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами и антипсихотиками. Возможно возникновение судорог; - с серотонинергическими лекарственными средствами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и миртазапин. Возможно развитие серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния. Одновременное применение трамадола с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными препаратами может привести к риску развития серотонинового синдрома. - с другими опиоидами (включая противокашлевые средства и средства для лечения синдрома «отмены»), бензодиазепинами и барбитуратами. Комбинация с этими препаратами увеличивает опасность нарушения

Одновременное применение трамадола с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными препаратами может привести к риску развития серотонинового синдрома. - с другими опиоидами (включая противокашлевые средства и средства для лечения синдрома «отмены»), бензодиазепинами и барбитуратами. Комбинация с этими препаратами увеличивает опасность нарушения дыхания, которая может быть смертельной в случае передозировки; - с другими препаратами, угнетающими ЦНС, такими как другие опиоиды (включая противокашлевые средства и средства для лечения синдрома «отмены»), барбитураты, бензодиазепины, анксиолитики, снотворные препараты, антидепрессанты с седативным эффектом, блокаторы H_1-рецепторов с седативным эффектом, нейролептики, гипотензивные препараты с центральным механизмом действия, талидомид и баклофен. Эти препараты могут усиливать угнетение ЦНС. Снижение концентрации внимания может сделать управление автомобилем и работу с механизмами опасными; - с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин). Необходим периодический контроль протромбинового времени в соответствии со стандартами медицинской практики, поскольку возможно повышение международного нормализованного отношения (МНО);	дыхания, которая может быть смертельной в случае передозировки; - с другими препаратами, угнетающими ЦНС, такими как другие опиоиды (включая противокашлевые средства и средства для лечения синдрома «отмены»), барбитураты, бензодиазепины, анксиолитики, снотворные препараты, антидепрессанты с седативным эффектом, блокаторы H_1-рецепторов с седативным эффектом, нейролептики, гипотензивные препараты с центральным механизмом действия, талидомид и баклофен. Эти препараты могут усиливать угнетение ЦНС. Снижение концентрации внимания может сделать управление автомобилем и работу с механизмами опасными; - с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин). Необходим периодический контроль протромбинового времени в соответствии со стандартами медицинской практики, поскольку возможно повышение международного нормализованного отношения (МНО); - с противорвотными средствами группы блокаторов серотониновых 5-НТ3 рецепторов (например, ондансетрон). Совместное применение требует более высоких доз трамадола у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.

- с противорвотными средствами группы блокаторов серотониновых 5-НТ3 рецепторов (например, ондансетрон). Совместное применение требует более высоких доз трамадола у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.	
Особые указания Парацетамол гепатотоксичен в высоких дозах. Во избежание случайной передозировки, пациенты должны быть информированы о том, что не следует превышать рекомендованную дозу или одновременно принимать другие препараты, содержащие парацетамол (в том числе продаваемые без рецепта) или трамадол, без консультации врача. Трамадол может стать причиной возникновения синдрома «отмены» даже при применении в терапевтических дозах и в течение короткого времени. Постепенное снижение дозы препарата, особенно после длительного применения, предотвращает возникновение синдрома «отмены». У пациентов с опиоидной зависимостью или злоупотреблением лекарственного препарата в анамнезе, лечение следует проводить под тщательным наблюдением врача с перерывами в курсах лечения. Трамадол не применяется в качестве средства для лечения синдрома «отмены» у пациентов с опиоидной зависимостью. Несмотря на то, что трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, он не может купировать синдром «отмены».	**Особые указания** Парацетамол гепатотоксичен в высоких дозах. Во избежание случайной передозировки, пациенты должны быть информированы о том, что не следует превышать рекомендованную дозу или одновременно принимать другие препараты, содержащие парацетамол (в том числе продаваемые без рецепта) или трамадол, без консультации врача. Трамадол может стать причиной возникновения синдрома «отмены» даже при применении в терапевтических дозах и в течение короткого времени. Постепенное снижение дозы препарата, особенно после длительного применения, предотвращает возникновение синдрома «отмены». У пациентов с опиоидной зависимостью или злоупотреблением лекарственного препарата в анамнезе, лечение следует проводить под тщательным наблюдением врача с перерывами в курсах лечения. Трамадол не применяется в качестве средства для лечения синдрома «отмены» у пациентов с опиоидной зависимостью. Несмотря на то, что трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, он не может купировать синдром «отмены».

Не следует применять трамадол на начальных стадиях хирургической стадии наркоза, так как введение трамадола во время общей анестезии энфлураном и динитрогена оксидом может сопровождаться спонтанными воспоминаниями об интраоперационных событиях. Превышение дозы парацетамола может приводить к гепатотоксичности. У пациентов с нецирротическим алкогольным поражением печени повышается риск передозировки парацетамолом. Возможно развитие судорожного синдрома при назначении трамадола пациентам, склонным к возникновению судорог или принимающим другие лекарственные препараты, понижающие порог судорожной готовности (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, нейролептики, анальгетики с центральным механизмом действия или препараты для местной анестезии). У больных эпилепсией, контролируемой медикаментозно, или пациентов, склонных к судорожному синдрому, препарат Залдиар® может применяться только по жизненным показаниям. Возникновение судорожного синдрома возможно у таких пациентов при приеме трамадола в рекомендованной терапевтической дозе. Риск значительно возрастает при превышении максимально допустимых доз препарата. *Метаболизм посредством изофермента CYP2D6*	Не следует применять трамадол на начальных стадиях хирургической стадии наркоза, так как введение трамадола во время общей анестезии энфлураном и динитрогена оксидом может сопровождаться спонтанными воспоминаниями об интраоперационных событиях. Превышение дозы парацетамола может приводить к гепатотоксичности. У пациентов с нецирротическим алкогольным поражением печени повышается риск передозировки парацетамолом. Возможно развитие судорожного синдрома при назначении трамадола пациентам, склонным к возникновению судорог или принимающим другие лекарственные препараты, понижающие порог судорожной готовности (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, нейролептики, анальгетики с центральным механизмом действия или препараты для местной анестезии). У больных эпилепсией, контролируемой медикаментозно, или пациентов, склонных к судорожному синдрому, препарат Залдиар® может применяться только по жизненным показаниям. Возникновение судорожного синдрома возможно у таких пациентов при приеме трамадола в рекомендованной терапевтической дозе. Риск значительно возрастает при превышении максимально допустимых доз препарата. *Серотониновый синдром*

Трамадол метаболизируется изоферментом CYP2D6. У пациентов с недостаточной активностью (пациенты с «медленным» метаболизмом) или отсутствием этого изофермента адекватный обезболивающий эффект может быть не достигнут. По оценкам, до 7% представителей европеоидной расы могут иметь недостаточную активность этого изофермента. В тоже время, у пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом существует риск развития нежелательных явлений опиоидной токсичности даже при приеме трамадола в рекомендованных дозах.

Общие симптомы опиоидной токсичности включают спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, сужение зрачков, тошноту, рвоту, запор и отсутствие аппетита. В тяжелых случаях возможно возникновение жизнеугрожающих нарушений кровообращения и угнетения дыхания, в редких случаях со смертельным исходом.

Оценка распространённости пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом в различных популяциях:

Популяция	Распространённость, %
Африканцы/Эфиопы	29
Афроамериканская	3,4-6,5
Азиаты	1,2-2
Европеоидная («кавказский» тип)	3,6-6,5
Греки	6,0
Венгры	1,9
Североевропейская	1-2

Сообщалось о серотониновом синдроме, потенциально опасном для жизни состоянии, у пациентов, получавших трамадол в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами или только трамадол (см. разделы «Побочное действие», «Передозировка», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Если сопутствующее лечение другими серотонинергическими лекарственными средствами клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния, расстройство 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 обычно приводит к быстрому улучшению.

Метаболизм посредством изофермента CYP2D6

Трамадол метаболизируется изоферментом CYP2D6. У пациентов с недостаточной активностью (пациенты с «медленным» метаболизмом) или отсутствием этого изофермента адекватный обезболивающий эффект может быть не достигнут. По оценкам, до 7% представителей европеоидной расы могут

Послеоперационное применение у детей

В опубликованной литературе имеются сообщения о том, что применение трамадола у детей после тонзиллэктомии и / или аденоидэктомии при обструктивном апноэ во сне приводило к редким, но жизнеугрожающим нежелательным реакциям. При назначении трамадола детям для послеоперационного обезболивания следует проявлять особую осторожность и проводить тщательный мониторинг симптомов опиоидной токсичности, в том числе угнетения дыхания.

Дети с нарушением функции дыхания

Не рекомендуется применять трамадол у детей с нарушениями функции дыхания, в том числе при нервно-мышечных заболеваниях, тяжелых заболеваниях сердца или дыхательных путей, при инфекциях верхних дыхательных путей или легких, множественных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Эти факторы могут привести к усугублению симптомов опиоидной токсичности. Возможно развитие привыкания, физической и психической зависимости, особенно при длительном применении. В том случае, если пациент более не нуждается в применении препарата, следует постепенно снижать дозу, чтобы избежать симптомов отмены.

Расстройства дыхания, связанные со сном

Опиоиды могут вызывать расстройства дыхания, связанные со сном, включая центральное апноэ сна (ЦАС) и гипоксемию, иметь недостаточную активность этого изофермента. В тоже время, у пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом существует риск развития нежелательных явлений опиоидной токсичности даже при приеме трамадола в рекомендованных дозах.

Общие симптомы опиоидной токсичности включают спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, сужение зрачков, тошноту, рвоту, запор и отсутствие аппетита. В тяжелых случаях возможно возникновение жизнеугрожающих нарушений кровообращения и угнетения дыхания, в редких случаях со смертельным исходом. Оценка распространённости пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом в различных популяциях:

Популяция	Распространённость, %
Африканцы/Эфиопы	29
Афроамериканская	3,4-6,5
Азиаты	1,2-2
Европеоидная («кавказский» тип)	3,6-6,5
Греки	6,0
Венгры	1,9
Североевропейская	1-2

Послеоперационное применение у детей

В опубликованной литературе имеются сообщения о том, что применение трамадола у детей после тонзиллэктомии и / или аденоидэктомии при обструктивном апноэ во сне приводило к редким, но жизнеугрожающим

связанную со сном. Применение опиоидов дозозависимо повышает риск ЦАС. Для пациентов с ЦАС следует рассмотреть вопрос о снижении общей дозы наркотического анальгетика (опиоида). Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с известными случаями тяжелой непереносимости опиоидов аллергического и неаллергического генеза. Применение трамадола может привести к риску развития надпочечниковой недостаточности и риску снижения уровня половых гормонов при длительном применении препарата.	нежелательным реакциям. При назначении трамадола детям для послеоперационного обезболивания следует проявлять особую осторожность и проводить тщательный мониторинг симптомов опиоидной токсичности, в том числе угнетения дыхания. <u>*Дети с нарушением функции дыхания*</u> Не рекомендуется применять трамадол у детей с нарушениями функции дыхания, в том числе при нервно-мышечных заболеваниях, тяжелых заболеваниях сердца или дыхательных путей, при инфекциях верхних дыхательных путей или легких, множественных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Эти факторы могут привести к усугублению симптомов опиоидной токсичности. Возможно развитие привыкания, физической и психической зависимости, особенно при длительном применении. В том случае, если пациент более не нуждается в применении препарата, следует постепенно снижать дозу, чтобы избежать симптомов отмены. *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). Препарат следует применять с осторожно-

	стью у пациентов с известными случаями тяжелой непереносимости опиоидов аллергического и неаллергического генеза. Применение трамадола может привести к риску развития надпочечниковой недостаточности и риску снижения уровня половых гормонов при длительном применении препарата. *Надпочечниковая недостаточность* В отдельных случаях опиоидные анальгетики могут вызывать обратимую надпочечниковую недостаточность, требующую наблюдения и заместительной терапии глюкокортикостероидами. Симптомы острой или хронической надпочечниковой недостаточности могут включать, например, сильную боль в животе, тошноту и рвоту, низкое кровяное давление, сильную усталость, снижение аппетита и потерю веса.
Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / выпускающий контроль качества ШТАДА Арцнаймиттель АГ Штадаштрассе 2-18 D-61118 Бад Фильбель, Германия Тел.: (+49) 6101-60 30 Факс: (+49) 6101-60 32 59 **Производитель** Фармацеутичи Форменти С.п.А., Италия ДИ ВИТТОРИО, 2, 21040, ОРИДЖИО (провинция Варезе)	**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / выпускающий контроль качества** ШТАДА Арцнаймиттель АГ Штадаштрассе 2-18 61118 Бад-Фильбель, Германия Тел.: (+49) 6101-60 30 Факс: (+49) 6101-60 32 59 **Производитель** Фармацеутичи Форменти С.п.А., Италия ди Витторио, 2, 21040, Ориджио (провинция Варезе) *Фасовщик/Упаковщик*

Фасовщик/Упаковщик Грюненталь ГмбХ, Германия Циглерштрассе, 6, 52078 Аахен, Германия. **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	Грюненталь ГмбХ, Германия Циглерштрассе, 6, 52078 Ахен, Германия. **Организация, принимающая претензии потребителей** АО «Нижфарм», Россия 603105, 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» Л.М. Макарова