ЛП-№(006424)-(РГ-RU) от 22.01.2026

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Залдиар, 325 мг + 37,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: парацетамол + трамадол.
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 325 мг парацетамола и 37,5 мг трамадола (в виде гидрохлорида).
Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3. и 4.4.), натрий (см. раздел 4.4.).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-жёлтого цвета, на одной стороне гравировка «Т 5», на другой - «». На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Залдиар показан к применению у взрослых и подростков от 12 лет и старше.
Болевой синдром средней и высокой интенсивности различной этиологии (при необходимости комбинированной терапии трамадолом и парацетамолом).

4.2. Режим дозирования и способ применения

В состав препарата Залдиар входит трамадол (относится к списку сильнодействующих веществ, подлежащих контролю в Российской Федерации).
Режим дозирования
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 Залдиар внутрь должен составлять не менее 6 часов.
Взрослые и подростки от 12 лет и старше
Рекомендуемая начальная доза – две таблетки препарата Залдиар (эквивалентно 75 мг трамадола и 650 мг парацетамола).
При необходимости повторного или длительного приема препарата Залдиар, лечение следует проводить под тщательным наблюдением врача (по возможности с перерывами в курсах лечения) для определения необходимости продолжения терапии.
Особые группы пациентов
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. В связи с этим, при необходимости, интервал между приемами препарата следует увеличить.
Пациенты с нарушением функции почек
Залдиар противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 10-30 мл/мин), интервал между приемами препарата Залдиар

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

внутрь должен быть увеличен до 12 часов. Поскольку при проведении гемодиализа или гемофильтрации трамадол выводится очень медленно, назначение препарата после процедуры диализа с целью поддержания обезболивающего эффекта обычно не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Залдиар противопоказан пациентам с тяжелой печёночной недостаточностью. При печёночной недостаточности выведение трамадола из организма замедлено. У таких пациентов интервал между приемами препарата следует увеличить согласно состоянию пациента.

Дети

Препарат Залдиар противопоказан к применению у детей в возрасте до 12 лет. Специальных исследований по оценке эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе не проводилось.

Способ применения

Внутрь. Таблетку проглотить целиком, запивая достаточным количеством воды. Нельзя разламывать или разжевывать таблетку.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к парацетамолу, трамадолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- острая интоксикация алкоголем; снотворными препаратами; наркотическими анальгетиками; опиоидами и психотропными препаратами;
- одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и в течение двух недель после их отмены;
- тяжелая печёночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <10 мл/мин);
- детский возраст до 12 лет (специальных исследований по оценке эффективности и безопасности Залдиара в данной возрастной группе не проводилось);
- эпилепсия, не контролируемая лечением;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Залдиар следует назначать с осторожностью:

- пациентам с опиоидной зависимостью;
- пациентам с черепно-мозговой травмой, в состоянии шока, с угнетением сознания неясного генеза, с нарушением дыхания или угнетением дыхательного центра, с внутричерепной гипертензией;
- пациентам во время общей анестезии энфлураном и динитрогена оксидом;
- пациентам с алкогольным поражением печени; с заболеваниями желчевыводящих путей;
- пациентам, склонным к судорожному синдрому; склонным к возникновению судорог; принимающим другие лекарственные препараты, понижающие порог судорожной готовности;
- пациентам, одновременно принимающим опиоидные агонисты-антагонисты (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин);
- пациентам, принимающим антидепрессанты и противомигренозные лекарственные препараты.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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».

С увеличением дозы опиоидов возрастает риск передозировки. Опиоиды не следует использовать в течение длительного периода времени, за исключением тех случаев, когда другие лекарственные препараты не купируют боль.

Применение опиоидных анальгетиков связано с риском развития индуцированной опиоидами гипералгезии (опиоид-индуцированная гипералгезия). Чаще данное состояние возникает при длительном применении опиоидных анальгетиков и/или в высоких дозах, диагностика гипералгезии затруднена, что может привести к повышению дозы опиоидов, таким образом увеличивая риск угнетения дыхания.

Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС), включая алкоголь, может привести к глубокому седативному эффекту, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное назначение опиоидного анальгетика и бензодиазепинов или других препаратов угнетающих ЦНС возможно только в случае крайней необходимости у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения не применимы.

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.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола и флуклоксациллина в связи с повышенным риском метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, сепсисом, недостаточностью питания и другими факторами риска дефицита глутатиона (например, хроническим алкоголизмом), а также пациентам, которые принимают максимальные суточные дозы парацетамола. Рекомендуется тщательный мониторинг, включая определение уровня 5-оксопролина в моче.

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

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 4.5, 4.8, 4.9.).

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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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 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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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.

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий в препарате Залдиар содержится во вспомогательном веществе карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) (см. раздел 6.1.). Препарат содержит менее 1 миллимоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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, 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 дыхания, которая может быть смертельной в случае передозировки;
- с другими препаратами, угнетающими ЦНС, такими как другие опиоиды (включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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;
- следует соблюдать осторожность при одновременном применении парацетамола и флуклоксациллина, поскольку одновременный прием связан с метаболическим ацидозом с высоким анионным интервалом, особенно у пациентов с факторами риска (см. раздел 4.4.).
Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими ЦНС, включая алкоголь, может привести к глубокому седативному эффекту, угнетению дыхания, коме и смерти.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Залдиар в период беременности не рекомендуется, поскольку одним из действующих веществ является трамадол.

Парацетамол

Эпидемиологические исследования, в которых парацетамол применялся у беременных женщин, не выявили никаких негативных последствий. Однако при применении парацетамола при беременности рекомендуется предварительно проконсультироваться с врачом.

Трамадол

В настоящее время нет достаточных данных, чтобы оценить безопасность применения трамадола у беременных женщин. Назначение трамадола до или во время родов не влияет на сократительную способность матки, однако может стать причиной изменений в частоте дыхательных движений у новорожденных, что не является клинически значимым. Длительное применение трамадола у беременных женщин может стать причиной развития симптомов «отмены» у новорожденного.

Лактация

Применение Залдиара в период грудного вскармливания не рекомендуется, поскольку одним из действующих веществ является трамадол.

Парацетамол

Парацетамол выводится с грудным молоком в количестве, не являющимся клинически значимым. В период грудного вскармливания применение парацетамола не противопоказано.

Трамадол

В грудном молоке обнаруживается 0,1% материнской дозы трамадола. При суточной материнской дозе 400 мг трамадола, в послеродовом периоде в грудном молоке обнаруживается до 3% материнской дозы трамадола.

В связи с этим трамадол не должен назначаться в период грудного вскармливания, или, в качестве альтернативы, следует прекратить грудное вскармливание во время применения трамадола.

В случае однократного применения трамадола прекращение грудного вскармливания не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Поскольку трамадол может вызывать сонливость и головокружение, усиливаемые приемом алкоголя и препаратами, угнетающими центральную нервную систему, пациентам, принимающим Залдиар, следует воздержаться от управления автомобилем и работы с потенциально опасными механизмами, требующими быстрых психомоторных реакций и повышенного внимания.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Более чем у 10% пациентов при назначении комбинации трамадола и парацетамола отмечаются тошнота, головокружение и сонливость.

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Психические нарушения: часто – спутанность сознания, изменение настроения, тревога, нервозность, эйфория, нарушения сна; нечасто – депрессия, галлюцинации, кошмары; редко – делирий, лекарственная зависимость.

Постмаркетинговые наблюдения:

очень редко - 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 лабиринта: нечасто – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – артериальная гипертония, приливы жара.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота; часто – рвота, запор, сухость во рту, диарея, боль в животе, диспепсия, метеоризм; нечасто – дисфагия, мелена.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – потливость, кожный зуд; нечасто – кожные реакции (сыпь, крапивница).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – альбуминурия, расстройства мочеиспускания (дизурия и задержка мочи).

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – озноб, боль в грудной клетке.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности трансаминаз, частота неизвестна – гипогликемия.

Описание отдельных нежелательных реакций

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);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- 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;
- 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:
- нежелательные реакции 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;
- возможно развитие пироглутаминового ацидоза при применении парацетамола отдельно, либо в комбинации с флуклоксациллином.

Сообщения 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: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Залдиар – фиксированная комбинация двух действующих веществ. Симптомы передозировки могут включать симптомы передозировки как трамадола, так и парацетамола или обоих веществ.

Трамадол:
- 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.

Парацетамол:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- 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 применении парацетамола в рекомендованных дозах обезвреживается глутатионом), необратимо связывается с тканью печени.

Лечение

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;
- 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; опиоиды; опиоиды в комбинации с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

неопиоидными анальгетиками.
Код АТХ: N02AJ13
Механизм действия и фармакодинамические эффекты
Залдиар – комбинированный лекарственный препарат, содержащий трамадол и парацетамол.
Трамадол – опиоидный анальгетик с центральным механизмом действия, неселективный полный агонист μ-, δ- и κ-опиоидных рецепторов с бóльшим сродством к μ-рецепторам. Другим механизмом действия трамадола, усиливающим его анальгетическое действие, является подавление обратного захвата норадреналина нейронами и усиление высвобождения серотонина.
Трамадол обладает противокашлевым действием. В отличие от морфина в терапевтических дозах не угнетает дыхание, практически не влияет на моторику кишечника. Влияние на сердечно-сосудистую систему выражено слабо. Анальгетический потенциал трамадола составляет 1/10 – 1/6 от активности морфина.
Точный механизм анальгетического действия парацетамола до конца не установлен, вероятнее всего, он воздействует на центральную нервную систему (ЦНС) и периферические ткани.
Залдиар является анальгетиком II ступени по классификации Всемирной организации здравоохранения, применяется по назначению врача.

5.2. Фармакокинетические свойства
Трамадол и парацетамол быстро и почти полностью абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Трамадол применяется в рацемической форме, в крови определяются как (+), так и (-) формы и метаболит М1. Несмотря на то, что трамадол быстро всасывается после приема внутрь, его абсорбция происходит несколько медленнее, а продолжительность периода полувыведения больше, чем у парацетамола.
После однократного приема внутрь таблетки трамадола гидрохлорида/парацетамола (37,5 мг/325 мг) максимальные концентрации трамадола в плазме крови – 64,3/55,5 нг/мл (+ и – формы соответственно) определяются через 1,8 ч, а парацетамола 4,2 мкг/мл через 0,9 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 5,1/4,7 ч для трамадола [(+) -трамадол/(-) – трамадол] и 2,5 ч для парацетамола.
Абсорбция
Трамадол быстро и почти полностью абсорбируется после приема внутрь. Средняя абсолютная биодоступность составляет приблизительно 75 % при однократном приеме 100 мг трамадола внутрь. При повторном приеме трамадола внутрь биодоступность увеличивается приблизительно до 90 %.
После приема препарата Залдиар внутрь всасывание парацетамола происходит быстро и почти полностью, преимущественно в тонкой кишке. Максимальные концентрации парацетамола в плазме крови достигаются в течение одного часа и не изменяются при одновременном применении с трамадолом.
Прием препарата Залдиар внутрь во время еды не оказывает существенного влияния на максимальную концентрацию действующих веществ в плазме крови или на степень всасывания трамадола или парацетамола в желудочно-кишечном тракте, что позволяет принимать Залдиар как во время еды, так и независимо от приема пищи.
Распределение
Трамадол имеет высокое сродство к тканям (Vd, β = 203 ± 40 л). Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 20%.
Парацетамол широко распределяется в большинстве тканей организма (кроме жировой). Его кажущийся объем распределения составляет около 0,9 л/кг. Относительно небольшая часть (~20 %) парацетамола связывается с белками плазмы крови.
Биотрансформация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Трамадол после приема внутрь активно метаболизируется. Около 30% дозы выводится с мочой в неизмененном виде, 60% дозы выводится в виде метаболитов.
Трамадол метаболизируется путем О-деметилирования (катализируемого изоферментом CYP2D6) до метаболита М1 (О-деметилтрамадол) и путём N-деметилирования (катализируемого изоферментом CYP3A) до метаболита М2 (N–деметилированный метаболит). Метаболит М1 метаболизируется посредством N-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения метаболита М1 составляет 7 ч. По анальгетической активности метаболит М1 превосходит трамадол. Концентрация метаболита М1 в плазме крови в несколько раз ниже, чем концентрация трамадола, поэтому при многократном применении значение этого метаболита в общей клинической эффективности препарата не меняется.
Парацетамол метаболизируется преимущественно в печени двумя основными путями: глюкуронированием и сульфатированием. Последний может быть быстро насыщен при приеме доз препарата, превышающих терапевтические. Незначительная часть принятой дозы (менее 4%) метаболизируются цитохромом Р450 до активного метаболита, N-ацетил-бензохинонимина, который, при применении препарата в терапевтических дозах, быстро обезвреживается восстановленным глутатионом и выводится с мочой после конъюгации с цистеином и меркаптуровой кислотой. При передозировке парацетамола концентрация N-ацетил-бензохинонимина в плазме крови значительно возрастает.
Элиминация
Трамадол и его метаболиты в основном выводятся с мочой. У взрослых период полувыведения парацетамола составляет приблизительно от 2 до 3 ч. Период полувыведения препарата у детей короче; у новорожденных и пациентов с циррозом печени незначительно дольше. Парацетамол в основном выводится из организма путем дозозависимого образования глюкуронированных и сульфоконъюгированных производных. Менее 9% парацетамола выводится с мочой в неизмененном виде.
При почечной недостаточности период полувыведения трамадола и парацетамола увеличивается.

5.3. Данные доклинической безопасности
Доклинические исследования фиксированной комбинации (трамадол/парацетамол) для оценки ее канцерогенных или мутагенных эффектов, а также влияния на фертильность не проводились.
У потомства крыс, получавших перорально комбинацию трамадол/парацетамол, не наблюдалось тератогенных эффектов, которые могли быть связаны с лекарственным препаратом.
Комбинация трамадол/парацетамол оказывает эмбриотоксический и фетотоксический эффекты у крыс при введении в дозах, токсичных для матери (50/434 мг/кг трамадола/парацетамола), т. е. в дозах, превышающих максимальную терапевтическую дозу у людей в 8,3 раза. При введении данной дозы тератогенного эффекта не отмечалось. Эмбрио- и фетотоксичность приводят к снижению массы тела плода и увеличению количества добавочных ребер. Более низкие дозы (10/87 и 25/217 мг/кг трамадола/парацетамола), вызывая менее тяжелые материнские токсические эффекты, не приводят к развитию токсических эффектов у эмбриона или плода.
Результаты стандартных тестов на мутагенность не выявили потенциального генотоксического риска трамадола у людей.
Результаты тестов на канцерогенность не подтверждают потенциального риска трамадола у людей.
Исследования на животных показали, что в очень высоких дозах трамадол оказывает патологические эффекты на развитие органов, оссификацию и неонатальную смертность, сопровождающиеся материнской токсичностью. Препарат не влиял на репродуктивную функцию и развитие потомства. Трамадол проникает через плаценту. Препарат не оказывал

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

влияния на фертильность самцов и самок крыс.
Всесторонние исследования продемонстрировали отсутствие доказательств генотоксического риска парацетамола при введении в терапевтических (т. е. нетоксических) дозах. Долгосрочные исследования у крыс и мышей не выявили существенных туморогенных эффектов при введении парацетамола в дозах, не оказывающих гепатотоксических эффектов.
Исследования на животных и всесторонние исследования у людей, проведенные к настоящему времени, свидетельствуют об отсутствии признаков репродуктивной токсичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1.Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза порошкообразная
Крахмал прежелатинизированный
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Крахмал кукурузный
Магния стеарат
Пленочная оболочка
Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 6 мПа с)
Лактозы моногидрат
Титана диоксид
Макрогол-6000
Краситель железа оксид желтый
Пропиленгликоль
Тальк

6.2.Несовместимость

Не применимо.

6.3.Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4.Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 ºС.
Относится к списку сильнодействующих веществ, подлежащих контролю в Российской Федерации.
Лекарственный препарат относится к препаратам, подлежащим предметно-количественному учету.

6.5.Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из пленки поливинилхлоридной и бумаги/ полиэтилентерефталата/алюминиевой фольги. 1, 2, 3 или 5 блистеров с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в картонную пачку.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.07.2024 № 15524
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ШТАДА Арцнаймиттель АГ
Штадаштрассе 2-18
61118 Бад-Фильбель
Тел.: (+49) 6101-60 30
Факс: (+49) 6101-60 32 59

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения
Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
АО «Нижфарм»
603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д.7
Тел.: (831) 278-80-88
E-mail: med@nizhpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
ЛП-№(006424)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)
Дата первой регистрации: 02 августа 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Залдиар доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/