ЛП-№(008836)-(РГ-RU) от 13.02.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рутрам, 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 гидрохлорида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки продолговатой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до светло-желтого со слабым коричневатым оттенком цвета.

На изломе – однородная масса от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Рутрам показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет и старше.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

В состав препарата Рутрам входит трамадол (включен в список сильнодействующих веществ).

Режим дозирования

Дозу препарата 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 Рутрам должен составлять не менее 6 часов.

Взрослые и подростки от 12 лет и старше

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Особые группы

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Рутрам противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) < 10 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 10–30 мл/мин), интервал между приемами препарата Рутрам должен быть увеличен до 12 часов. Поскольку при проведении гемодиализа или гемофильтрации трамадол выводится очень медленно, назначение препарата Рутрам после процедуры гемодиализа с целью поддержания обезболивающего эффекта обычно не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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.

Дети

Препарат Рутрам не рекомендован для применения у детей до 12 лет.

Специальных исследований по оценке эффективности и безопасности препарата комбинации парацетамол + трамадол 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 действующим веществам и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- острая интоксикация алкоголем; снотворными препаратами; наркотическими анальгетиками; опиоидами и психотропными препаратами;
- одновременное применение ингибиторов моноаминооксидазы (МАО) и в течение двух недель после их отмены;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК <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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Рутрам следует применять с осторожностью у пациентов с черепно-мозговой травмой; у пациентов, склонных к развитию судорожного синдрома, или у пациентов 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). У пациентов, склонных к развитию судорожного синдрома или одновременно принимающих препараты, снижающие порог судорожной готовности, 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 Рутрам может применяться только по жизненным показаниям.

У взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше максимальная суточная доза препарата Рутрам 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 Рутрам противопоказан при почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 10–30 мл/мин) необходимо соблюдать осторожность.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не следует применять препарат Рутрам. Применять с осторожностью необходимо у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести. Риск передозировки парацетамолом выше у пациентов с нецирротическим алкогольным поражением печени. При нарушениях

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

функции печени средней степени тяжести необходимо увеличить интервал между приемами препарата. С осторожностью необходимо применение у пациентов с дисфункцией желчевыводящих путей;

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

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

У пациентов, находящихся в состоянии шока, с нарушением сознания неизвестной этиологии, с нарушением функции дыхательного центра или с дыхательной недостаточностью, с внутричерепной гипертензией применять с осторожностью.

Серотониновый синдром

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 4.5., 4.8. и 4.9.). 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.

Расстройства дыхания, связанные со сном

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.

Меры предосторожности при применении с седативными препаратами

Одновременное применение препарата Рутрам 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 Рутрам одновременно с седативными препаратами,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 трамадола может привести к риску развития надпочечниковой недостаточности и риску снижения уровня половых гормонов при длительном применении препарата.

Недостаточность коры надпочечников

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

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.

Меры предосторожности при длительном применении препарата

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 с осторожностью и только в течение короткого периода времени и под наблюдением врача. У некоторых пациентов передозировка парацетамола может оказывать токсическое действие на печень.

Синдром «отмены»

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 Рутрам, целесообразно постепенное уменьшение дозы препарата в целях предотвращения развития синдрома «отмены».

Оперативные вмешательства

Рекомендуется избегать применения трамадола на начальной стадии наркоза. Сообщалось (в рамках одного из исследований), что применение трамадола во время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

общей анестезии энфлураном и закисью азота способствовало пробуждению пациента во время оперативного вмешательства, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при применении. Рекомендуется избегать применения трамадола во время поверхностной анестезии до получения дополнительной информации.

Осторожность необходима при одновременном применении с агонистами-антагонистами или частичными агонистами опиоидных рецепторов (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин) (см. раздел 4.5.).

Метаболизм с участием изофермента CYP2D6

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 %
Афроамериканская	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 аденоидэктомии приводило к редким, но опасных для жизни нежелательных явлений. Следует проявлять

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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. Применение трамадола у детей с нарушениями функции дыхания может привести к усугублению симптомов опиоидной токсичности.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Противопоказано одновременное применение препарата Рутрам и ингибиторов 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 Рутрам может назначаться не ранее чем через 2 недели после отмены ингибиторов МАО.

Этанол

Не рекомендуется одновременное применение препарата Рутрам с алкоголем.

Алкоголь потенцирует седативное действие опиоидных анальгетиков, нарушается концентрация внимания (см. раздел 4.7.). Следует избегать употребления алкогольных напитков и применения 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:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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, тетрагидроканнабинол), таким образом повышая риск развития судорог.
- Одновременное применение трамадола и серотонинергических препаратов, таких как СИОЗС, ИОЗСН, ингибиторы МАО (см. раздел 4.3.), 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 центральную нервную систему (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 Рутрам и указанных групп препаратов должны быть ограничены.
- Следует проявлять осторожность во время одновременного применения препарата Рутрам и производных кумарина (например, варфарин), т. к. у некоторых пациентов отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) с развитием выраженного кровотечения и экхимозов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Рутрам 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. Хроническое применение трамадола у беременных женщин может стать причиной развития симптомов «отмены» у новорожденного.

Лактация

Применение препарата Рутрам 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 % дозы трамадола, полученной матерью.

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

В случае однократного применения трамадола прекращение грудного вскармливания не требуется.

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

Препарат Рутрам оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортом 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости побочных действий 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 пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения метаболизма и питания:

частота неизвестна – гипогликемия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Психические нарушения:

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 лабиринта:

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.

Желудочно-кишечные нарушения:

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто – озноб, боль в груди.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто – повышение активности трансаминаз в плазме крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

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; в других исследованиях – протромбиновое время не изменялось.
- 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- симптомы синдрома «отмены», сходные с таковыми при отмене наркотических анальгетиков: ажитация, тревога, нервозность, бессонница, гиперкинезия, тремор и реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (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.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПВХ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

E-mail: farm@dari.kz

Сайт: https://www.ndda.kz/

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки препарата Рутрам 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

животе. Поражение печени может проявиться через 12–48 часов после передозировки 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 поражений печени. Сообщалось об 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 применении парацетамола в рекомендованных дозах обезвреживается глутатионом), необратимо связывается с тканями печени.

Трамадол

При передозировке трамадола возможны симптомы, наблюдающиеся при передозировке других опиоидных анальгетиков, например, миоз, рвота, коллапс, нарушение сознания вплоть до развития комы, судороги, нарушение 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; опиоиды; опиоиды в комбинации с неопиоидными анальгетиками.

Код АТХ: N02AJ13

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Парацетамол

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

Трамадол

Наркотический синтетический анальгетик, действующий на ЦНС. Является неселективным агонистом опиоидных рецепторов (μ-, δ- и κ-) на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы в головном мозге и 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 действием. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.2. Фармакокинетические свойства

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 (Т½) 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 [(+)-трамадол/(-)-трамадол] 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.

Абсорбция

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 около 0,9 л/кг. Относительно небольшая часть (около 20 %) парацетамола связывается с белками плазмы крови.

Трамадол обладает высоким сродством к тканям ($V_{d,\beta}$=203 $\pm$ 40 л). Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 20 %.

Биотрансформация

Парацетамол метаболизируется преимущественно в печени двумя основными путями: глюкуронированием 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Трамадол после приема внутрь активно метаболизируется путем О-деметилирования (катализируется изоферментом CYP2D6) до метаболита М1, а затем путем N-деметилирования (катализируется изоферментом CYP3A) до метаболита М2 с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Т½ метаболита 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.

Элиминация

Т½ парацетамола у взрослых составляет приблизительно 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 Т½ обоих действующих веществ препарата удлиняется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал прежелатинизированный (кукурузный)

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Смесь для пленочного покрытия – тип 5

Состав смеси для пленочного покрытия – тип 5:

Гипромеллоза 2910 6сР (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Макрогол 400 (полиэтиленгликоль)

Титана диоксид (Е 171)

Железа оксид желтый (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2, 3, 5, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Ринфарм»

119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., 11, подъезд 2, этаж 4, пом. II, комн.№25.

Тел./факс: +7 (495) 933 0385

Электронная почта: office@rinpharm.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Ринфарм»

119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., 11, подъезд 2, этаж 4, пом. II, комн.№25.

Тел./факс: +7 (495) 933 0385

Электронная почта: drugsafety@rinpharm.com

Республика Казахстан

ТОО "ИнтерФармасьютикал"

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.02.2025 № 3195
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

483110 Республика Казахстан, г. Каскелен, ул.Бокина, 58
тел.: +7 (495) 799-21-86
e-mail: adversereaction@drugsafety.ru, kazakhstan@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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