

	РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск, Республика Беларусь	МОДУЛЬ 1
	ТРАМАДОЛ, ТАБЛЕТКИ, 50 МГ	

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1. Проект общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша)

1.3.1.2 Проект общей характеристики лекарственного препарата

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАМАДОЛ, 50 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трамадола гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 50 мг трамадола гидрохлорида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Трамадол показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 14 лет для лечения болевого синдрома умеренной и сильной интенсивности.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Перед началом лечения опиоидами следует обсудить с пациентами стратегию прекращения лечения трамадолом, чтобы минимизировать риск зависимости и синдрома отмены наркотиков (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Дозу препарата следует корректировать в зависимости от интенсивности болевого синдрома и индивидуальной чувствительности пациента. Для обезболивания следует выбирать минимальную эффективную терапевтическую дозу. Не следует превышать максимальную суточную дозу 400 мг (8 таблеток), за исключением особых обстоятельств (например, боль при опухоли, сильная боль после операции).

Взрослые и дети в возрасте от 14 лет

При острой боли: начальная доза составляет 100 мг. Затем может быть принята доза 50 мг или 100 мг с интервалом в 4-6 часов, продолжительность лечения должна соответствовать клинической необходимости.

При боли, связанной с хроническими заболеваниями: рекомендуется принимать начальную

дозу 50 мг, а затем повышать ее в зависимости от тяжести боли. Следует регулярно оценивать необходимость продолжения лечения по мере появления сообщений о симптомах отмены и зависимости (см. раздел 4.4).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Обычно нет необходимости корректировать дозу у пациентов в возрасте до 75 лет без клинически выраженной печеночной/почечной недостаточности. У пациентов старше 75 лет элиминация трамадола может удлиняться. Поэтому, в случае необходимости, интервал между приемами лекарственного препарата следует увеличить в соответствии с потребностью в обезболивании пациента.

Пациенты с нарушением функции почек/печени

У пациентов с почечной/печеночной недостаточностью выведение лекарственного препарата замедленно. Поэтому увеличение интервала между приемами препарата необходимо тщательно контролировать в соответствии с потребностью в обезболивании пациента.

У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин интервал между приемами препарата должен быть увеличен до 12 часов. Трамадол не рекомендуется принимать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин).

Поскольку очень малая часть трамадола удаляется посредством гемодиализа, обычно не требуется приема дополнительной дозы трамадола после процедуры гемодиализа.

Дети

Трамадол не следует применять у детей в возрасте до 14 лет.

Продолжительность лечения

Трамадол ни при каких обстоятельствах не следует назначать свыше срока, необходимого с терапевтической точки зрения.

При длительном применении трамадола, обусловленном интенсивностью или этиологией болевого синдрома, необходим периодический контроль (если необходимо с перерывами в применении препарата) для определения необходимости дальнейшей терапии и оптимизации режима дозирования.

Если пациент больше не нуждается в терапии трамадолом, то целесообразно постепенно уменьшать дозу с целью предотвращения развития синдрома «отмены».

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды или предварительно растворив в стакане с водой, независимо от приема пищи.

Цели лечения и прекращение приема

Перед началом лечения препаратом Трамадол вместе с пациентом следует согласовать стратегию лечения, включая продолжительность и цели лечения, а также план завершения лечения в соответствии с рекомендациями по обезболиванию. Во время лечения между врачом и пациентом должны быть частые контакты для оценки необходимости продолжения лечения, рассмотрения возможности его прекращения и, при необходимости, корректировки дозы. Если пациенту больше не требуется терапия препаратом Трамадол, то может быть рекомендовано постепенное снижение дозы, чтобы предотвратить развитие симптомов отмены. При отсутствии адекватного обезбоживания следует учитывать возможность

развития гипералгезии, толерантности и прогрессирования основного заболевания (см. раздел 4.4).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к трамадолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острая интоксикация алкоголем, снотворными, анальгетическими, опиоидными или психотропными препаратами;
- одновременное применение ингибиторов МАО и в течение 2 недель после их отмены (см. раздел 4.5);
- эпилепсия, не поддающаяся адекватному медикаментозному лечению;
- в качестве препарата для лечения синдрома «отмены» наркотиков;
- тяжелое нарушение функции почек;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- беременность и период лактации (во время кормления грудью препарат может быть назначен только по жизненным показаниям, в случае однократного приема препарата нет необходимости в прерывании кормления грудью) (см. раздел 4.6);
- детский возраст до 14 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью назначают препарат у пациентов с опиоидной зависимостью, при черепно-мозговой травме, шоке, с нарушением сознания неизвестного происхождения, нарушением дыхания или функции дыхательного центра, повышением внутричерепного давления при черепно-мозговых травмах.

С особой осторожностью трамадол применяют у пациентов, чувствительных к опиатам.

У пациентов с угнетением дыхания или при одновременном применении препаратов, угнетающих центральную нервную систему (ЦНС) (см. раздел 4.5), или при превышении максимально рекомендуемой суточной дозы (см. раздел 4.9) препарат назначают с осторожностью, поскольку возможно возникновение угнетения дыхания.

Одновременное применение трамадола и седативных лекарственных препаратов, таких как бензодиазепины или препараты подобного действия, может привести к 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. Если принято решение о назначении трамадола одновременно с седативными лекарственными препаратами, следует использовать самую низкую эффективную дозу трамадола, а продолжительность сопутствующего лечения должна быть как можно короче.

Необходимо тщательное наблюдение с целью выявления признаков и симптомов угнетения дыхания и седации. Необходимо информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о возможности возникновения таких симптомов (см. раздел 4.5).

Нарушения дыхания во сне

Опиоиды могут вызывать нарушения дыхания во сне, включая центральное апноэ сна (ЦАС)

и гипоксемию во сне. При применении опиоидов наблюдается дозозависимое увеличение риска развития ЦАС. Необходимо рассмотреть возможность снижения общей дозы опиоидов у пациентов с ЦАС.

Развитие судорог

Отмечались случаи судорог у пациентов, получавших трамадол в рекомендованных дозах. Риск развития судорог может увеличиваться при применении дозы, превышающей рекомендованную максимальную суточную дозу (400 мг). Применение трамадола может повышать риск развития судорог у пациентов, принимающих препараты, снижающие судорожный порог (см. раздел 4.5). У пациентов с эпилепсией или склонных к эпилептическим припадкам трамадол применяют только по жизненным показаниям.

Надпочечниковая недостаточность

Опиоидные анальгетики иногда могут вызывать обратимую надпочечниковую недостаточность, которая требует наблюдения и заместительной глюкокортикоидной терапии. Симптомы острой или хронической надпочечниковой недостаточности могут включать, например, сильную боль в животе, тошноту и рвоту, низкое артериальное давление, крайнюю степень усталости, снижение аппетита и потерю веса.

Серотониновый синдром

Были получены сообщения о развитии потенциально угрожающего жизни серотонинового синдрома при применении трамадола или при одновременном приеме с другими серотонинергическими лекарственными препаратами (см. разделы 4.5, 4.8, 4.9).

Если в соответствии с клиническими показаниями назначено сопутствующее лечение другими серотонинергическими лекарственными препаратами, необходимо тщательно наблюдать за пациентом, особенно во время начала терапии и при повышении дозы.

Симптомы серотонинового синдрома могут включать: изменение психического статуса, расстройства вегетативной нервной системы, нервно-мышечные нарушения и/или желудочно-кишечные симптомы.

Серотониновый синдром вероятен, если наблюдается одно из следующих явлений:

- спонтанный клонус;
- индуцированный или глазной клонус с возбуждением или потоотделением;
- тремор и гиперрефлексия;
- гипертония и температура тела $>38^{\circ}\text{C}$, а также индуцированный или глазной клонус.

При подозрении на развитие серотонинового синдрома, в зависимости от степени тяжести симптомов, следует рассмотреть возможность снижения дозы препарата или прекращение применения. Отмена серотонинергических лекарственных препаратов обычно приводит к быстрому улучшению.

Толерантность и расстройство, связанное с применением опиоидов (злоупотребление и зависимость)

При повторном применении таких опиоидов, как трамадол, может развиваться толерантность, физическая и психологическая зависимость, а также расстройство, связанное с применением опиоидов. Повторный прием трамадола может привести к этому расстройству. Более высокая доза и более длительный курс лечения опиоидами могут увеличить риск его развития. Злоупотребление трамаделом или намеренное неправильное применение может привести к передозировке и/или смерти. Риск развития расстройства, связанного с

применением опиоидов, повышается у пациентов с наличием расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ (включая расстройство, связанное с употреблением алкоголя), в личном или семейном анамнезе (родители, братья и сестры), у курящих или у пациентов с другими психическими расстройствами в анамнезе (например, глубокой депрессией, тревожностью и расстройствами личности).

Трамадол применяют с осторожностью у пациентов со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимостью, лечение препаратом у таких пациентов должно проводиться короткими курсами и под медицинским контролем.

Необходимо собрать исчерпывающий анамнез пациента с оценкой сопутствующего применения препаратов, включая препараты, отпускаемые без рецепта, а также с наличием психического расстройства.

Перед началом лечения препаратом Трамадол и во время лечения следует согласовать с пациентом цели лечения и план прекращения лечения (см. раздел 4.2). До и во время лечения пациент также должен быть проинформирован о рисках и признаках развития расстройства, связанного с применением опиоидов. Пациентам следует обратиться к своему лечащему врачу при появлении этих признаков.

При длительном применении у пациентов может появиться потребность в увеличении дозы препарата, чтобы получить тот же уровень контроля болевого синдрома, что и первоначально. У пациентов также может возникнуть потребность в применении дополнительных сопутствующих анальгетиков. Эти признаки могут свидетельствовать о развитии толерантности. Пациенту следует объяснить риски развития толерантности. Чрезмерное или неправильное применение препарата может привести к передозировке и/или смерти. Важно, чтобы пациенты принимали препарат в точно рекомендованной дозе и никому не передавали препарат для возможного применения. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков неправильного применения препарата, злоупотребления или зависимости. Врач должен регулярно пересматривать применение анальгетиков с точки зрения клинической необходимости.

Требуется наблюдение за пациентами на предмет выявления признаков склонности к употреблению наркотиков (например, слишком ранних просьб о получении следующей дозы). Это включает в себя проверку сопутствующего приема опиоидов и психоактивных препаратов (таких как бензодиазепины). Пациентам с признаками и симптомами расстройства, связанного с употреблением опиоидов, следует рассмотреть возможность консультации с наркологом.

Синдром отмены

Перед началом лечения любыми опиоидами следует обсудить с пациентами стратегию отмены или прекращения применения трамадола.

Синдром отмены может возникнуть при резком прекращении терапии или снижении дозы. Если пациенту больше не требуется терапия, рекомендуется постепенно снижать дозу, чтобы минимизировать симптомы отмены. Снижение дозы может занять от нескольких недель до нескольких месяцев.

Синдром отмены опиоидных препаратов характеризуется следующими признаками: возбужденное состояние, слезотечение, ринорея, зевота, потоотделение, озноб, миалгия, мидриаз и сердцебиение. Могут развиваться и другие симптомы, включая раздражительность, возбуждение, беспокойство, гиперкинез, тремор, слабость, бессонница, анорексия, спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея, повышение артериального давления, учащение частоты дыхания или частоты сердечных сокращений.

Трамадол неприменим в качестве средства заместительной терапии для пациентов с зависимостью от опиоидов. Несмотря на то, что трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, он не может подавлять симптомы «отмены» морфина.

При применении препарата в период беременности существует риск развития неонатального абстинентного синдрома у новорожденных (см. раздел 4.6).

Гипералгезия

Гипералгезия может быть диагностирована у пациента при усилении боли в результате длительной терапии опиоидами, что может отличаться от боли, связанной с прогрессированием заболевания, или возникающей в результате развития толерантности к опиоидам. Боль, связанная с гипералгезией, имеет тенденцию быть более диффузной, чем ранее существовавшая боль, и менее выражена по качеству. При снижении дозы опиоидов симптомы гипералгезии могут исчезнуть.

Метаболизм CYP2D6

Трамадол метаболизируется в печени с участием фермента CYP2D6. У пациентов с недостаточной активностью (пациенты с «медленным» метаболизмом) или отсутствием этого фермента получение адекватного обезболивающего эффекта невозможно. Согласно оценкам, примерно у 7% представителей европеоидной расы может наблюдаться недостаточность активности этого фермента. В то же время у пациентов с «быстрым» метаболизмом существует риск развития нежелательных эффектов опиоидной токсичности даже при применении трамадола в рекомендованных дозах.

К общим симптомам интоксикации опиоидами относятся: спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, сужение зрачков, тошнота, рвота, запор и отсутствие аппетита. В тяжелых случаях могут наблюдаться симптомы недостаточности кровообращения и угнетения дыхания, которые могут носить угрожающий жизни характер и в крайне редких случаях приводить к летальному исходу.

Оценка распространенности «быстрых» метаболизаторов в различных популяциях приведена ниже.

Популяция	Распространенность, %
Восточноафриканская	29,0
Афроамериканская	3,4-6,5
Монголоидная	1,2-2,0
Европеоидная («кавказский» тип)	3,6-6,5
Средиземноморская (греческая)	6,0
Среднеевропейская (венгерская)	1,9
Североевропейская	1-2

Дети

Послеоперационное применение у детей

По данным, опубликованным в литературе, применение трамадола в послеоперационном периоде у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне после тонзиллэктомии и/или аденоидэктомии приводило к развитию редких, но угрожающих жизни нежелательным

реакциям. Следует проявлять особую осторожность при применении трамадола у детей для обезболивания в послеоперационном периоде и внимательно следить за симптомами опиоидной токсичности, включая угнетение дыхания.

Дети с нарушением дыхательной функции

Трамадол не рекомендуется для применения у детей с нарушениями функции дыхания, в том числе с нервно-мышечными расстройствами, тяжелыми заболеваниями сердца или респираторными заболеваниями, инфекциями верхних дыхательных путей или легких, множественными травмами или обширными хирургическими вмешательствами. Эти факторы могут усиливать симптомы отравления опиоидами.

Вспомогательные вещества

Препарат Трамадол содержит лактозу.

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Трамадол не следует принимать вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.3). У пациентов, получающих ингибиторы МАО в течение 14 дней до начала применения опиоидного петидина, были отмечены угрожающие жизни лекарственные взаимодействия, проявляющиеся симптомами со стороны центральной нервной системы, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Аналогичные взаимодействия с ингибиторами МАО возможны и при применении трамадола.

Одновременное применение трамадола и лекарственных препаратов, угнетающих центральную нервную систему, включая алкоголь, может усилить их действие на ЦНС (см. раздел 4.8).

Одновременный прием опиоидов с седативными лекарственными препаратами, такими как бензодиазепины или препаратами подобного действия, увеличивают риск седативного эффекта, угнетения дыхания, комы и смерти из-за дополнительного угнетающего действия на ЦНС.

Дозу трамадола и продолжительность одновременного применения следует ограничивать (см. раздел 4.4).

Одновременное применение препарата Трамадол с габапентиноидами (габапентином и прегабалином) может привести к угнетению дыхания, артериальной гипотензии, глубокому седативному эффекту, коме или смерти.

Отмечено, что при совместном или предшествующем применении циметидина (ингибитора ферментов печени) клинически значимые взаимодействия маловероятны. Одновременное или предшествующее применение карбамазепина (индуктора ферментов печени) может снижать анальгетический эффект и сокращать длительность действия трамадола.

Комбинация со смешанными агонистами / антагонистами (например, бупренорфином, налбуфином, пентазоцином) и трамадолом нежелательна, поскольку в таких обстоятельствах теоретически может быть снижен обезболивающий эффект трамадола.

Трамадол может вызывать судороги и усиливать действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина-

норадrenalина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов, антипсихотических и других лекарственных препаратов, снижающих порог судорожной активности (например, бупропион, мirtазапин), таким образом, приводя к развитию судорог.

Одновременное применение трамадола и серотонинергических лекарственных препаратов, таких как СИОЗС, ИОЗСН, ингибиторы МАО (см. раздел 4.3), трициклические антидепрессанты и мirtазапин, может способствовать развитию серотонинового синдрома, потенциально угрожающего жизни состояния (см. разделы 4.4 и 4.8).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении трамадола и производных кумарина (например, варфарина), поскольку есть сообщения об увеличении международного нормализованного отношения (МНО) с сильным кровотечением и кровоизлияниями у некоторых пациентов.

Препараты, ингибирующие CYP3A4, в том числе кетоконазол, ритонавир и эритромицин, могут подавлять метаболизм трамадола (N-деметилирование) и его активного O-деметилированного метаболита. Клиническая значимость такого взаимодействия не изучена (см. раздел 4.8).

Имеются ограниченные данные, что пред- или послеоперационное применение противорвотного антагониста 5-HT₃ ондансетрона увеличивало потребность в трамадоле у пациентов с послеоперационной болью.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных показали, что в очень высоких дозах трамадол влияет на развитие внутренних органов, оксификацию и неонатальную смертность (см. раздел 5.3). Трамадол проникает через плаценту. Данные о безопасности трамадола в период беременности отсутствуют, поэтому трамадол не следует применять во время беременности.

Длительное применение трамадола в период беременности может привести к развитию абстинентного синдрома у новорожденных.

Если длительное применение трамадола в период беременности необходимо, следует предупредить пациентку о риске развития неонатального абстинентного синдрома у новорожденных и убедиться в доступном соответствующем лечении.

Трамадол, применяемый до и во время родов, не влияет на сократимость матки во время родов. У новорожденных трамадол может вызвать изменение частоты дыхания, что обычно не является клинически значимым.

Лактация

Около 0,1% дозы трамадола, введенной матери, выводится с молоком во время кормления грудью. При приеме трамадола непосредственно после родов в суточной дозе до 400 мг внутрь среднее количество трамадола, которое попадает в организм грудного ребенка, составляет 3% от дозы матери. Трамадол может выделяться с грудным молоком и вызывать угнетение дыхания у новорожденных, поэтому его не следует применять в период лактации. При необходимости терапии трамаделом грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Исследования на животных и постмаркетинговые наблюдения не показали влияния трамадола на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая возможность появления таких нежелательных реакций, как головокружение и сонливость, при применении трамадола рекомендовано воздерживаться от управления автотранспортном и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно при одновременном применении с другими психотропными препаратами или алкоголем.

4.8 Нежелательные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота и головокружение, которые возникают более чем у 10% пациентов.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко – гиперчувствительность/аллергические реакции (например, одышка, бронхоспазм, хрипы, ангионевротический отек) и анафилаксия.

Нарушения метаболизма и питания

Редко – изменение аппетита.

Частота неизвестна – гипогликемия.

Психические нарушения

Редко – галлюцинации, спутанность сознания, бессонница, нарушение сна, бред, беспокойство, ночные кошмары.

После приема трамадола возможны редко возникающие нежелательные реакции со стороны психики, которые различаются в зависимости от личностных особенностей пациента и продолжительности лечения. К ним относятся изменения настроения (обычно приподнятое настроение, иногда дисфория), изменения активности (обычно снижение, иногда повышение), нарушение когнитивных функций и восприятия (например, принятие решений, расстройства восприятия).

Частота неизвестна – лекарственная зависимость (см. раздел 4.4).

Повторное применение препарата Трамадол может привести к лекарственной зависимости, даже в терапевтических дозах. Риск развития лекарственной зависимости может варьироваться в зависимости от индивидуальных факторов риска пациента, дозы и продолжительности лечения опиоидами (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто – головокружение.

Часто – головная боль, сонливость.

Редко – парестезии, тремор, судороги, невралгия тройничного нерва, непроизвольные мышечные сокращения, нарушение координации, обморок, нарушение речи.

Судороги возникали в основном после применения высоких доз трамадола или после совместного применения лекарственных препаратов, снижающих судорожный порог (см.

разделы 4.4 и 4.5).

Частота неизвестна – серотониновый синдром.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко – миоз, мидриаз, нарушения зрения.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто – влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ощущение сердцебиения, тахикардия). Данные нежелательные реакции в основном наблюдаются при внутривенном введении и у пациентов при значительной физической нагрузке.

Редко – брадикардия, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто – влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ортостатическая гипотензия или сердечно-сосудистый коллапс). Данные нежелательные реакции в основном наблюдаются при внутривенном введении и у пациентов при значительной физической нагрузке.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко – угнетение дыхания, одышка.

При значительном превышении рекомендуемые доз и одновременном применении других препаратов, угнетающих центральную нервную систему (см. раздел 4.5), возможно угнетение дыхания.

Сообщалось об ухудшении течения астмы, хотя причинно-следственная связь не установлена.

Частота неизвестна – икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто – тошнота.

Часто – рвота, запоры, сухость во рту.

Нечасто – чувство тошноты, диарея, чувство тяжести в эпигастрии, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В нескольких единичных случаях сообщалось об увеличении значений ферментов печени в связи с терапевтическим применением трамадола.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто – гипергидроз.

Нечасто – кожные реакции (зуд, покраснение кожи, сыпь, крапивница).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Редко – мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко – нарушения мочеиспускания (затрудненное мочеиспускание, дизурия, задержка мочи).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто – утомляемость.

Нечасто – синдром отмены.

Возможные симптомы «отмены» аналогичные симптомам «отмены» опиоидов: возбуждение, беспокойство, нервозность, бессонница, гиперкинезия, тремор и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Другие симптомы, очень редко встречающиеся при отмене трамадола, включают: панические атаки, сильное беспокойство, галлюцинации, парестезии, шум в ушах и другие крайне редкие симптомы со стороны ЦНС (спутанность сознания, бред, деперсонализация, дереализация, паранойя).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Необходимо проинформировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о возможности возникновения симптомов и признаков передозировки, а также возможностью немедленно обратиться за медицинской помощью.

При передозировке трамадола следует ожидать симптомы, характерные для наркотических анальгетиков (опиоидов).

Возможные симптомы: миоз, рвота, сердечно-сосудистый коллапс, седация, нарушение сознания вплоть до комы, судороги и угнетение дыхания вплоть до остановки дыхания.

Также сообщалось о серотониновом синдроме.

Лечение

Следует принять общие меры первой помощи. Обеспечить проходимость дыхательных путей (возможна аспирация), поддержание дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы в зависимости от симптомов. При нарушении дыхания вводится налоксон. В экспериментах на животных налоксон не оказывал влияния на судороги. В таких случаях диазепам следует вводить внутривенно.

При передозировке препарата в лекарственных формах для приема внутрь необходимо провести промывание желудка и назначить активированный уголь в течение первых 2-х

часов после передозировки. После приема особенно больших доз препарата, удаление содержимого желудка может быть эффективно и в более поздние сроки.

Трамадол минимально выводится из сыворотки крови при гемодиализе или гемофильтрации. Поэтому лечение острой интоксикации трамадолом только с помощью гемодиализа или гемофильтрации не подходит для детоксикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Анальгетики. Опиоиды. Другие опиоиды.

Код АТХ: N02AX02.

Механизм действия

Трамадол – опиоидный анальгетик с центральным механизмом действия. Является неселективным полным агонистом опиоидных μ , δ и κ -рецепторов, с большим сродством к μ -рецепторам. Вторым механизмом действия трамадола, усиливающим его анальгезирующее действие, являются ингибирование обратного захвата норадреналина нейронами и усиление высвобождения серотонина.

Фармакодинамические эффекты

Трамадол обладает также противокашлевым действием. В терапевтических дозах при пероральном приеме не угнетает дыхание и в меньшей степени влияет на сердечно-сосудистую систему и желудочно-кишечную моторику. Эффективность трамадола составляет 1/10-1/6 от активности морфина.

Дети

Эффекты энтерального и парентерального введения трамадола изучались в клинических исследованиях с участием более 2000 детей в возрасте от новорожденных до 17 лет. Показания к применению, изучаемые в исследованиях, включали боль после хирургического вмешательства (в основном абдоминальные), боль после хирургического удаления зубов, в результате переломов, ожогов и травм, а также других болезненных состояний, которые могут потребовать обезболивающего лечения в течение как минимум 7 дней. Было обнаружено, что при однократном применении в дозах до 2 мг/кг или многократном применении в дозах до 8 мг/кг в день (максимум до 400 мг в день) трамадол превосходит по эффективности плацебо, а также превосходит или равен по эффективности парацетамолу, налбуфину, петидину и низким дозам морфина. Результаты проведенных исследований подтвердили эффективность трамадола. Профиль безопасности трамадола был сходным у взрослых пациентов и детей старше 1 года (см. раздел 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема абсорбируется более 90% трамадола, абсолютная биодоступность составляет примерно 70% независимо от времени приема пищи. Разница между абсорбированным и неметаболизированным доступным трамадолом, вероятно, связана с низким эффектом пресистемного метаболизма. Пресистемный метаболизм после перорального приема составляет максимум 30%.

Распределение

Трамадол имеет высокое сродство к тканям ($V_d = 203 \pm 40$ л). Связывание с белками плазмы около 20%.

После однократного перорального применения трамадола в дозе 100 мг в виде капсул или таблеток молодыми здоровыми добровольцами концентрации в плазме определялись в течение приблизительно 15-45 минут со средним значением $C_{\max}$ от 280 до 208 мкг/л и $T_{\max}$ от 1,6 до 2 часов.

Трамадол проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В грудном молоке обнаруживаются очень небольшие количества этого вещества и его О-десметильного производного (0,1% и 0,02% соответственно от примененной дозы).

Биотрансформация

Ингибирование одного или обоих типов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, участвующих в биотрансформации трамадола, может влиять на концентрацию трамадола или его активного метаболита в плазме крови.

Трамадол метаболизируется в печени путем N- и О-деметилирования с последующей конъюгацией О-деметилированного метаболита глюкуроновой кислотой. Фармакологической активностью обладает только О-десметилтрамадол. Существуют значительные индивидуальные различия в концентрации других метаболитов. В моче обнаружены 11 метаболитов. В исследованиях на животных эффективность О-десметилтрамадола была в 2-4 раза выше трамадола гидрохлорида. Период полувыведения $t_{1/2}$ (с участием 6 здоровых добровольцев) составлял 7,9 ч (диапазон 5,4-9,6 ч) и примерно соответствовал периоду полувыведения трамадола.

Элиминация

Трамадол и его метаболиты практически полностью выводятся через почки. Кумулятивная экскреция с мочой составляет 90% от общей радиоактивности введенной дозы. Период полувыведения $t_{1/2}$ составляет примерно 6 ч, независимо от способа введения. У пациентов старше 75 лет он может быть увеличен примерно в 1,4 раза. При нарушении функции печени и почек период полувыведения увеличивается. У пациентов с циррозом печени период полувыведения составил $13,3 \pm 4,9$ часа (трамадол) и $18,5 \pm 9,4$ часа (О-десметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 часа и 36 часов соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 5 мл/мин) период полувыведения составил $11 \pm 3,2$ ч и $16,9 \pm 3$ ч, в тяжелых случаях – 19,5 ч и 43,2 ч соответственно.

Линейность (нелинейность)

Трамадол имеет линейный фармакокинетический профиль в диапазоне терапевтических доз.

Взаимосвязь между концентрацией в сыворотке крови и обезболивающим эффектом зависит от дозы, но значительно варьируется в отдельных случаях. Обычно эффективна концентрация в сыворотке от 100 до 300 нг/мл.

Дети

Было установлено, что фармакокинетика трамадола и О-десметилтрамадола после однократного и многократного приема внутрь детьми в возрасте от 1 года до 16 лет в целом аналогична таковой у взрослых при корректировке дозы по массе тела. Однако она отличается более высокой межсубъектной вариабельностью среди пациентов в возрасте 8 лет и младше.

Фармакокинетика трамадола и О-десметилтрамадола у детей до 1 года изучалась, но не была полностью описана. Информация, полученная в ходе исследований, включающих эту возрастную группу, указывает на то, что скорость образования О-десметилтрамадола при

участии изофермента CYP2D6 у новорожденных непрерывно повышается, предполагается, что характерный для взрослых уровень активности изофермента CYP2D6 достигается примерно в возрасте 1 года. Кроме того, незрелые системы глюкуронизации и неполная развитость почечной функции могут быть причиной замедленного выведения и аккумуляции О-десметилтрамадола у детей в возрасте до 1 года.

5.3 Данные доклинической безопасности

При повторном пероральном и парентеральном приеме трамадола в течение 6-26 недель у крыс и собак и пероральном применении в течение 12 месяцев у собак в гематологических, клинико-химических и гистологических исследованиях токсических эффектов не наблюдалось. Проявления со стороны центральной нервной системы возникали только после приема высоких доз трамадола, значительно превышающих терапевтические: беспокойство, слюноотделение, судороги и снижение веса. При применении пероральной формы трамадола в дозах 20 мг/кг и 10 мг/кг массы тела крыс и собак соответственно, а также ректальной формы в дозе 20 мг/кг массы тела у собак развития каких-либо нежелательных реакций не наблюдалось.

При применении трамадола у самок крыс в дозах от 50 мг/кг/день и выше наблюдались токсические эффекты на матку и высокий риск смертности новорожденных. У потомства задержка развития проявлялась нарушением окостенения и задержкой открытия влагалища и глаз. Трамадол не оказывал влияния на мужскую фертильность. При применении более высоких доз (от 50 мг/кг/день и выше) у самок наблюдалось снижение частоты наступления беременности. У самок кроликов токсические эффекты и нарушения развития скелета у потомства наблюдались при применении трамадола в дозе от 125 мг/кг и выше.

В некоторых тест-системах *in vitro* были показаны мутагенные эффекты, однако исследования *in vivo* эти данные не подтвердили. Согласно данным, полученным к настоящему времени, трамадол не относится к мутагенным препаратам.

Исследования канцерогенного потенциала трамадола гидрохлорида проводились на крысах и мышах. Исследование на крысах не показало никаких доказательств увеличения заболеваемости опухолями, связанными с употреблением психоактивных веществ. В исследовании на мышах наблюдалось увеличение частоты аденом клеток печени у самцов (дозозависимое, незначительное увеличение с 15 мг/кг и выше) и увеличение количества опухолей легких у самок во всех группах дозирования (значительное, но не дозозависимое).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат,
повидон К-25,
кальция стеарат,
целлюлоза микрокристаллическая.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну или две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

РУП «Белмедпрепараты»

220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30

тел./факс: (+375 17) 220 37 16

e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.



8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Трамадол доступна на официальном сайте уполномоченного органа УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://www.rceth.by>.