

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАМАДОЛ

Регистрационный номер: ЛП-007645

Торговое наименование: Трамадол

Международное непатентованное наименование: трамадол

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

Действующее вещество:

трамадола гидрохлорид – 100,0 мг

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат – 66,57 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 16,58 мг,
магния стеарат – 1,85 мг

Капсула твердая желатиновая № 2 – 63,0 мг

Корпус капсулы:

титана диоксид (Е 171) – 2 %, желатин – до 100 %

Крышечка капсулы:

титана диоксид (Е 171) – 1 %, краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,5 %, краситель
железа оксид желтый (Е 172) – 1 %, краситель пунцовый [Понсо 4 R] (Е 124) – 0,5269 %, желатин – до 100 %

Описание: твердая желатиновая капсула № 2. Корпус капсулы белого цвета, крышечка красного цвета. Содержимое капсулы – порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее средство со смешанным механизмом действия.

Относится к Списку сильнодействующих веществ.

Код АТХ: N02AX02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Трамадол - опиоидный синтетический анальгетик, обладающий центральным механизмом действия. Является неселективным полным агонистом μ -, δ - и κ - опиоидных рецепторов с большим сродством к μ -опиоидным рецепторам. Вторым механизмом действия трамадола, усиливающим его анальгетическое действие, является подавление обратного захвата норадреналина нейронами и усиление высвобождения серотонина.

Трамадол также обладает противокашлевым действием. В отличие от морфина, в терапевтических дозах не угнетает дыхание и в меньшей степени влияет на моторику кишечника. Влияние на сердечно-сосудистую систему выражено слабо. Анальгезирующий потенциал трамадола составляет 1/10-1/6 от активности морфина.

Дети

В клинических исследованиях с участием более 2000 детей в возрастной группе от новорожденных до 17 лет были изучены эффекты энтерального и парентерального применения трамадола. Показания для лечения боли, изучаемые в данных исследованиях, включали боль после хирургического вмешательства (преимущественно абдоминальную), после хирургической экстракции зубов, вследствие переломов, ожогов и травм, а также другие состояния, сопровождающиеся болью, требующие обезболивающей терапии на протяжении не менее 7 дней.

После однократного применения в дозах до 2 мг/кг или многократного применения в дозах до 8 мг/кг в сутки (максимально 400 мг в сутки) было установлено, что эффективность трамадола превышает таковую плацебо, и превышает или равна таковой парацетамола, налбуфина, петидина или низкой дозы морфина. В проведенных исследованиях была подтверждена эффективность трамадола. Профиль безопасности трамадола был сходным у взрослых пациентов и детей старше 1 года.

Фармакокинетика

После приема внутрь трамадол быстро и почти полностью абсорбируется (около 90 %). Средняя абсолютная биодоступность составляет около 70 % независимо от приема пищи. Снижение биодоступности до 70 % обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень. В сравнении с другими опиоидными анальгетиками, абсолютная биодоступность трамадола высокая. Максимальная концентрация в плазме крови после приема трамадола внутрь определяется через 2 часа. Объем распределения - 209 л. Связывание с белками плазмы крови составляет около 20%. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Незначительные количества трамадола и его деметилированного производного (0,1 % и 0,02 % соответственно) выделяются с грудным молоком.

В метаболизме трамадола принимают участие изоферменты CYP3A4 и CYP2D6,

подавление этих изоферментов другими веществами может влиять на концентрацию трамадола и его активного метаболита в крови. До настоящего времени клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами, опосредованные этим механизмом, не выявлены.

Трамадол и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой. Период полувыведения трамадола ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6 часов независимо от пути введения. У пациентов старше 75 лет период полувыведения может быть увеличен. При циррозе печени $T_{1/2}$ трамадола составляет $13,3 \pm 4,9$ часа (диапазон до 22,3 часа), $T_{1/2}$ моно-О-дезметилтрамадола – $18,5 \pm 9,4$ часа (диапазон до 36 часов). При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 5 мл/мин) $T_{1/2}$ трамадола составляет $11 \pm 3,2$ часа (диапазон до 19,5 часов), $T_{1/2}$ моно-О-дезметилтрамадола – $16,9 \pm 3$ часа (диапазон до 43,2 часа).

В печени метаболизируется путем N- и O-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Только моно-О-дезметилтрамадол обладает фармакологической активностью. Существуют значительные индивидуальные различия в концентрации других метаболитов. В моче обнаружены 11 метаболитов трамадола. В терапевтических дозах трамадол обладает линейным фармакокинетическим профилем. Соотношение концентрации трамадола в сыворотке крови и анальгетического эффекта является дозозависимым, варьирующим у отдельных индивидов. Концентрация трамадола в сыворотке крови 100-300 нг/мл обычно эффективна.

Дети

Было установлено, что фармакокинетика трамадола и моно-О-дезметилтрамадола после однократного и многократного приема внутрь у пациентов в возрасте от 1 до 16 лет в целом была сходной с таковой у взрослых при коррекции дозы на основании массы тела, но имеет более высокую межиндивидуальную вариабельность у детей младше 8 лет. Фармакокинетика трамадола и моно-О-дезметилтрамадола у детей младше 1 года была изучена, но не полностью охарактеризована. Данные исследований, полученные с участием указанной возрастной группы, показывают, что скорость образования моно-О-дезметилтрамадола посредством изофермента CYP2D6 постепенно повышается у новорожденных, и предположительно достигает взрослых уровней активности изофермента CYP2D6 к 1 году. Кроме того, незрелость систем глюкуронирования и функции почек может привести к замедлению выведения и накопления моно-О-дезметилтрамадола у детей младше 1 года.

Показания к применению

- болевой синдром средней и высокой интенсивности различной этиологии (например, боли у онкологических пациентов, при травмах, в послеоперационном периоде);
- болезненные диагностические и терапевтические мероприятия.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу и к любому из вспомогательных веществ;
- острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками, опиоидами или другими психотропными средствами;
- одновременное применение трамадола с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), а также в течение 14 дней после окончания их приема;
- эпилепсия, не поддающаяся адекватному медикаментозному контролю;
- применение в качестве препарата для лечения синдрома отмены опиоидов;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 14 лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

*Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата **обязательно проконсультируйтесь с врачом.***

- опиоидная наркомания (зависимость от опиоидов);
- черепно-мозговая травма, состояние шока, нарушение сознания неясного генеза, расстройство дыхания, нарушение деятельности дыхательного центра, повышенное внутричерепное давление;
- непереносимость опиоидов аллергического и неаллергического генеза;
- эпилепсия, поддающаяся адекватному медикаментозному контролю или подверженность развитию судорог (трамадол может применяться только по жизненным показаниям) (см. раздел «Особые указания»);
- склонность к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотическая зависимость (лечение трамадолом должно проводиться короткими курсами и под медицинским контролем) (см. раздел «Особые указания»);
- одновременное применение трамадола с седативными средствами, такими как бензодиазепины или препаратами подобного действия;
- высокая активность метаболизма по изоферменту CYP2D6;
- печеночная и/или почечная недостаточность

– при длительном применении препарата возникает риск развития надпочечниковой недостаточности и риск снижения уровня половых гормонов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Трамадол проникает через плацентарный барьер. Убедительных доказательств безопасности применения трамадола во время беременности у человека не получено, поэтому трамадол не следует применять во время беременности. Данные доклинических исследований продемонстрировали токсическое действие на репродуктивную систему, тератогенных эффектов выявлено не было. Длительное применение трамадола во время беременности может привести к развитию синдрома «отмены» у новорожденного. Трамадол не влияет на сократимость матки во время родов. У новорожденных трамадол может вызвать изменение частоты дыхания, что обычно не является клинически значимым.

Грудное вскармливание

Около 0,1 % дозы трамадола, введенной матери, выводится с молоком во время кормления грудью, поэтому трамадол не следует применять в период грудного вскармливания. При необходимости лечения трамадалом грудное вскармливание должно быть прекращено. После однократного приема трамадола обычно нет необходимости в прерывании грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии трамадола на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, капсулы проглатывают целиком, не разжевывая и не вскрывая, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Препарат Трамадол применяется по назначению врача, режим дозирования и длительность лечения подбирается индивидуально в зависимости от интенсивности болевого синдрома и индивидуальной чувствительности пациента. Необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата, при лечении хронического болевого синдрома следует придерживаться определенного графика приема препарата. Рекомендуемые дозы являются ориентировочными.

Взрослые и подростки старше 14 лет

Начинать лечение следует с разовой дозы 50 мг трамадола. Для точности дозирования следует использовать трамадол дозировкой 50 мг в лекарственной форме таблетки или капсулы. При усилении/некупировании боли необходимо использовать постепенно

увеличивающиеся дозы препарата. Препарат Трамадол, капсулы, 100 мг предназначен для лечения интенсивной боли. В зависимости от интенсивности болевого синдрома, анальгезирующее действие сохраняется в течение 4-6 часов. Не следует превышать суточную дозу Трамадола – 400 мг, за исключением особых обстоятельств (например, онкологическая боль или тяжелая послеоперационная боль). В послеоперационном периоде возможно кратковременное применение более высоких доз препарата (в ранние сроки после операции).

Пациентам пожилого возраста (до 75 лет) без клинических проявлений печеночной или почечной недостаточности обычно не требуется изменение дозы Трамадола.

Пациенты старше 75 лет

У пациентов старше 75 лет выведение Трамадола может замедляться. При необходимости, перерыв между приемами препарата может быть увеличен сообразно состоянию пациента.

Пациенты с почечной недостаточностью или на диализе, а также пациенты с печеночной недостаточностью.

При нарушении функции почек и /или печени выведение Трамадола из организма замедленно. При лечении острого болевого синдрома, когда необходимо редкое или однократное назначение Трамадола, изменение дозировок не требуется. Однако при лечении хронических болей необходимо учитывать кумуляцию препарата в организме и увеличивать интервалы между отдельными его приемами.

Продолжительность терапии

Не следует применять препарат дольше срока, оправданного с терапевтической точки зрения. При длительном применении Трамадола, обусловленном этиологией болевого синдрома, требуется периодическое определение необходимости дальнейшего лечения препаратом и оптимизация дозы.

Побочное действие

Нежелательные явления сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения значимости.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции (одышка, бронхоспазм, свистящее дыхание, ангионевротический отек) и анафилаксия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – изменения аппетита.

Нарушения психики: редко – галлюцинации, спутанность сознания, нарушение сна, тревога, делирий и ночные кошмары. После применения трамадола возможны различные редко наблюдаемые нежелательные реакции со стороны психики (в зависимости от личностных особенностей пациента и продолжительности лечения). Эти побочные действия включают изменения настроения (обычно эйфория, иногда дисфория), изменения активности (обычно снижение, иногда повышение), нарушение когнитивных функций и восприятия (например, процесс принятия решений, расстройства восприятия). Возможно развитие лекарственной зависимости.

Нарушение со стороны нервной системы: очень часто – головокружение; *часто* – головная боль, сонливость; *редко* – расстройства речи, парестезии, тремор, эпилептиформные припадки, непроизвольные мышечные сокращения, нарушения координации, обморок. Эпилептиформные припадки возможны после применения высоких доз трамадола и при одновременном применении с препаратами, понижающими порог судорожной готовности.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – миоз, мидриаз, затуманенное зрение.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, ортостатическая гипотензия или коллапс (в основном наблюдаются при внутривенном введении трамадола или при значительных физических нагрузках); *редко* – брадикардия, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – угнетение дыхания (при значительном превышении рекомендуемых доз с одновременным применением других препаратов, угнетающих ЦНС), одышка. Было отмечено ухудшение состояния при бронхиальной астме, однако причинно следственная связь с применением препарата установлена не была.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота; *часто* – запор, сухость во рту, рвота; *нечасто* – рвотные позывы, чувство тяжести в эпигастрии, метеоризм, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – в отдельных случаях отмечалось повышение активности ферментов печени, по времени совпадавшее с терапией трамадолом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – потливость; *нечасто* – зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко – мышечная

слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость; *редко* – возможные симптомы «отмены» аналогичны симптомам «отмены» опиоидов: агитация, тревога, нервозность, нарушения сна, гиперкинезия, тремор и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Другие симптомы, очень редко встречающиеся при отмене трамадола, включают: панические атаки, тяжелую тревогу, галлюцинации, парестезии, звон в ушах и другие крайне редкие симптомы со стороны ЦНС (замешательство, деперсонализация, дереализация, паранойя).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

При передозировке трамадола следует ожидать симптомов, характерных для опиоидных анальгетиков центрального действия.

Жалобы и симптомы: миоз, рвота, коллапс, расстройства сознания вплоть до комы, судороги, угнетение дыхательного центра вплоть до остановки дыхания (апноэ).

Лечение: при передозировке препарата в лекарственной форме для приема внутрь, в первую очередь необходимо обеспечить освобождение желудка от еще не всосавшегося препарата (искусственная рвота, промывание желудка). Также необходимо обеспечение проходимости дыхательных путей, поддержание дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности. При угнетении дыхательного центра вводится налоксон повторными дозами, так как продолжительность его действия короче, чем действие трамадола. При судорогах вводится диазепам.

Гемодиализ и гемофильтрация малоэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Трамадол нельзя применять одновременно или в течение 14 дней после отмены ингибиторов МАО. У пациентов, получавших лечение ингибиторами МАО в течение 14 дней до начала применения опиоидного анальгетика петидина, были отмечены угрожающие жизни лекарственные взаимодействия, проявляющиеся симптомами со стороны ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Аналогичные взаимодействия с ингибиторами МАО возможны и при применении трамадола. Одновременное

применение трамадола и средств, угнетающих ЦНС, включая алкоголь, может усилить побочные реакции со стороны ЦНС. Отмечено, что при одновременном или предшествующем применении циметидина (ингибитора микросомальных ферментов печени) клинически значимые взаимодействия маловероятны. Одновременное или предшествующее применение карбамазепина (индуктора микросомальных ферментов печени) может снизить анальгезирующий эффект трамадола и сократить время его действия.

Одновременное применение опиоидов и седативных средств, таких как бензодиазепины или препараты подобного действия, повышает риск развития седативного эффекта, угнетения дыхания, комы и смерти вследствие дополнительно угнетающего влияния на ЦНС. Доза и продолжительность одновременного применения должны быть ограничены.

Не рекомендуется комбинировать трамадол с агонистами-антагонистами опиоидных рецепторов (например, бупренорфином, налбуфином, пентазоцином), так как анальгезирующий эффект трамадола как полного агониста опиоидных рецепторов может снизиться.

Трамадол может вызывать судороги и усиливать действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов, нейролептиков и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности, таким образом, приводя к развитию судорог.

Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ИОЗСН, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и мirtазапин, а также с противомигренозными средствами, может привести к развитию серотонинового синдрома. Возможные симптомы серотонинового синдрома: спутанность сознания, агитация, гипертермия, потливость, атаксия, гиперрефлексия, миоклонус и диарея. Отмена серотонинергических препаратов вызывает быстрое исчезновение симптомов. Необходимая терапия определяется клинической картиной и выраженностью симптомов.

При одновременном применении трамадола и непрямых антикоагулянтов — производных кумарина (например, варфарина) необходимо тщательное наблюдение за пациентами, так как у некоторых из них отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) с развитием кровотечений и экхимозов.

Другие ингибиторы изофермента CYP3A4, например, кетоконазол и эритромицин, могут тормозить метаболизм трамадола (N-деметилирование) и возможно активного моно-O-

дезметилтрамадола. Клиническое значение данного взаимодействия не изучалось.

Имеются ограниченные данные, что пред- или послеоперационное применение противорвотных средств группы блокаторов 5-HT₃-серотониновых рецепторов (например, ондансетрона) увеличивало потребность в трамадоле у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.

Особые указания

У пациентов с опиоидной зависимостью, травмами головы, шоком, у пациентов с нарушениями сознания неясной этиологии, нарушениями дыхания или поражением дыхательного центра, повышением внутричерепного давления трамадол должен применяться с особой осторожностью.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой непереносимостью опиоидов аллергического и неаллергического генеза.

Отмечались случаи судорог у пациентов, принимающих трамадол в рекомендованных дозах. Риск развития судорог может увеличиваться при превышении максимально рекомендуемой суточной дозы препарата (400 мг). Прием трамадола может повышать риск развития судорог у пациентов, принимающих препараты, снижающие порог судорожной готовности. Пациенты с эпилепсией и пациенты склонные к развитию судорог, должны принимать трамадол только по жизненным показаниям.

При длительном применении препарата существует риск развития надпочечниковой недостаточности и риск снижения уровня половых гормонов.

Трамадол имеет более низкий потенциал развития лекарственной зависимости. Однако при длительном применении возможны привыкание, физическая и психическая зависимость. У пациентов, склонных к злоупотреблению лекарственными препаратами, либо к развитию лекарственной зависимости, лечение трамадолом должно проводиться только короткими курсами и под медицинским наблюдением.

Трамадол неприменим в качестве средства заместительной терапии у пациентов с опиоидной зависимостью. Несмотря на то, что трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, он не может купировать синдром «отмены» опиоидов.

По данным, опубликованным в литературе, применение трамадола в послеоперационном периоде у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне после тонзилэктомии и/или аденоидэктомии приводило к развитию редких, но угрожающих жизни нежелательных явлений. Следует соблюдать особую осторожность при применении трамадола у детей для купирования боли в послеоперационном периоде и осуществлять тщательный контроль симптомов опиоидной токсичности, включая угнетение дыхания.

Трамадол не рекомендуется для применения у детей при нарушении функции дыхания, включая нервно-мышечные расстройства, тяжелые заболевания, инфекции верхних дыхательных путей и легких, множественные травмы или обширные хирургические вмешательства. Эти факторы могут усиливать симптомы опиоидной токсичности. Возможно развитие привыкания, физической и психической зависимости, особенно при длительном применении.

При прекращении лечения трамадолом целесообразно постепенное снижение дозы для предотвращения развития симптомов «отмены».

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При приеме трамадола необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно при одновременном применении с другими психотропными препаратами. Даже в рекомендуемых дозах трамадол может вызывать сонливость, головокружение и другие нежелательные лекарственные реакции со стороны ЦНС, в связи с чем нарушается способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению препарата в пачку из картона.

Условия хранения

В соответствии с правилами хранения сильнодействующих веществ.

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>