

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ТРАМАДОЛ-ГР**Регистрационный номер:** P N001543/03**Торговое наименование:** Трамадол-ГР**Международное непатентованное наименование:** Трамадол**Лекарственная форма:** раствор для инъекций**Состав:***действующее вещество* – трамадола гидрохлорид 50 мг;*вспомогательные вещества* – натрия ацетат 4,15 мг, вода для инъекций до 1 мл.**Описание:** прозрачная бесцветная жидкость**Фармакотерапевтическая группа:** анальгезирующее средство со смешанным механизмом действия**Код АТХ:** N02AX02**Фармакологические свойства**Фармакодинамика

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

Трамадол 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. Анальгетический 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 внутримышечного введения трамадол абсорбируется быстро и полностью, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 45 минут. Биодоступность близка к 100 %. Связывание с белками плазмы крови около 20 %. Трамадол имеет высокое сродство к тканям ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ л). Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Незначительные количества трамадола и его О-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 почками, средний кумулятивный показатель почечного выведения – 90 %.

Период полувыведения трамадола ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6 часов вне зависимости от пути введения. У пациентов старше 75 лет $T_{1/2}$ может быть увеличен в 1,4 раза, при циррозе печени – до $13,3 \pm 4,9$ часа (трамадол), $18,5 \pm 9,4$ часа (О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 часа и 36 часов, соответственно.

$T_{1/2}$ при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 5 мл/мин) – $11 \pm 3,2$ часа (трамадол), $16,9 \pm 3$ часа (О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 19,5 часа и 43,2 часа, соответственно.

В печени метаболизируется путем N- и О-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Только О-деметилтрамадол 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 О-деметилтрамадола 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 О-деметилтрамадола у детей младше 1 года была изучена, но не полностью охарактеризована. Данные исследований, полученные с участием указанной возрастной группы, показывают, что скорость образования О-деметилтрамадола 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 накоплению О-деметилтрамадола у детей младше 1 года.

Показания к применению

- лечение боли средней и высокой интенсивности.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к трамадолу или любому из компонентов препарата;
- 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 трамадола в качестве препарата для лечения синдрома «отмены» наркотиков;
- беременность.

В период грудного вскармливания препарат может быть назначен только по жизненным показаниям. В случае однократного приема препарата нет необходимости в прерывании кормления грудью;

- детский возраст до 1 года.

С осторожностью

Трамадол следует применять с осторожностью:

- у пациентов с опиоидной зависимостью;

- при черепно-мозговой травме, у пациентов в состоянии шока, у пациентов с нарушениями сознания неясного генеза, у пациентов с расстройствами дыхания и нарушением деятельности дыхательного центра, при повышенном внутричерепном давлении;
- у пациентов с установленной тяжелой непереносимостью опиоидов аллергического и неаллергического генеза;
- при эпилепсии, поддающейся адекватному медикаментозному контролю, либо у пациентов, подверженных развитию судорог, трамадол может применяться только по жизненным показаниям (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимостью лечение трамадолом должно проводиться короткими курсами и под медицинским контролем (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных показали, что в очень высоких дозах трамадол влияет на развитие внутренних органов, оксификацию и неонатальную смертность. 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. Длительное применение трамадола при беременности может привести к развитию симптомов «отмены» у новорожденного.

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

Период грудного вскармливания

Около 0,1 % дозы трамадола, введенной матери, выводится с молоком во время кормления грудью. Трамадол не следует применять во время грудного вскармливания. После однократного применения трамадола обычно нет необходимости в прерывании грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных и пострегистрационные наблюдения не выявили влияния трамадола на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат «Трамадол-ГР, раствор для инъекций 50 мг/мл» предназначен для внутривенного струйного, внутримышечного, подкожного и внутривенного капельного введения. Внутривенное введение раствора для инъекций осуществляется струйно медленно или капельно после разведения в растворе для инъекций. Методика приготовления раствора для инъекций описана в подразделе «Расчет объема раствора для инъекций».

Применяемые дозы зависят от степени выраженности болевого синдрома и индивидуальной чувствительности пациента. Необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата. При лечении хронического болевого синдрома следует придерживаться определенного графика введения препарата.

Взрослые и подростки старше 12 лет

Разовая доза для однократного введения – 50 – 100 мг трамадола (1 – 2 мл раствора для инъекций). Если через 30 – 60 минут после первого введения не наступила удовлетворительная анальгезия, повторно может быть назначено 50 мг (1 мл) трамадола. При сильной боли в качестве начальной дозы рекомендуется введение 100 мг (2 мл) трамадола. В зависимости от интенсивности болевого синдрома, анальгетическое действие трамадола длится 4 – 8 часов. В послеоперационном периоде возможно кратковременное применение трамадола в дозах, превышающих указанные. Максимальная суточная доза трамадола не должна превышать 400 мг, за исключением некоторых клинических случаев (например, при лечении болевого синдрома у онкологических пациентов и в послеоперационном периоде).

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет

Препарат «Трамадол-ГР» в форме раствора для инъекций назначается в разовой дозе из расчета 1 – 2 мл/кг массы тела ребенка. Необходимо подбирать минимальную эффективную дозу. Суммарная суточная доза трамадола не должна превышать 8 мг/кг массы тела ребенка или не более 400 мг в сутки, расчет проводится по наименьшему значению.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста (до 75 лет), не имеющих клинически выраженной печеночной или почечной недостаточности, коррекции дозы обычно не требуется. У пациентов старше 75 лет выведение препарата может быть замедленно. Поэтому, при необходимости, увеличивают интервал в назначении препарата в соответствии с особенностями пациента.

Пациенты с почечной недостаточностью или на диализе и пациенты с печеночной недостаточностью

При нарушении функции почек и/или печени выведение трамадола из организма замедлено. При необходимости интервал между приемами препарата должен быть увеличен.

Расчет объема раствора для инъекций

1. Для расчета полной дозы трамадола (мг) требуется: масса тела (кг) × доза (мг/кг).
2. Объем (мл) разбавленного раствора для введения рассчитывают следующим образом: делят полную дозу (мг) на соответствующую концентрацию разведенного раствора (мг/мл, см. таблицу ниже).

«Трамадол-ГР» 50 мг (50 мг/мл – 1 мл) раствор для инъекций + добавленный растворитель	«Трамадол-ГР» 100 мг (50 мг/мл – 2 мл) раствор для инъекций + добавленный растворитель	Концентрация разбавленного раствора для инъекций (мг трамадола/мл)
1 мл + 1 мл	2 мл + 2 мл	25,0 мг/мл
1 мл + 2 мл	2 мл + 4 мл	16,7 мг/мл
1 мл + 3 мл	2 мл + 6 мл	12,5 мг/мл
1 мл + 4 мл	2 мл + 8 мл	10,0 мг/мл
1 мл + 5 мл	2 мл + 10 мл	8,3 мг/мл
1 мл + 6 мл	2 мл + 12 мл	7,1 мг/мл
1 мл + 7 мл	2 мл + 14 мл	6,3 мг/мл
1 мл + 8 мл	2 мл + 16 мл	5,6 мг/мл
1 мл + 9 мл	2 мл + 18 мл	5,0 мг/мл

В соответствии с расчетом разбавьте содержимое ампулы добавлением растворителя, смешайте и введите рассчитанный объем готового раствора. Утилизируйте неиспользованный остаток раствора для инъекций.

Продолжительность терапии

Трамадол ни при каких обстоятельствах не должен применяться дольше, чем это необходимо. При длительном применении трамадола, обусловленном интенсивностью или этиологией болевого синдрома, необходим периодический контроль (если необходимо с перерывами в приеме препарата) для определения необходимости дальнейшей терапии и оптимизации режима дозирования.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и головокружение, отмеченные более чем у 10 % пациентов.

Для оценки частоты развития побочных эффектов использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения): *очень часто* (≥ 10 % назначений); *часто* (≥ 1 % и < 10 %); *нечасто* ($\geq 0,1$ % и < 1 %); *редко* ($\geq 0,01$ % и $< 0,1$ %); *очень редко* ($< 0,01$ %); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ощущение сердцебиения, тахикардия). Эти побочные эффекты в основном наблюдаются при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках;

редко: брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ортостатическая гипотензия или коллапс). Эти побочные эффекты в основном наблюдаются при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках;

редко: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

редко: изменения аппетита;

частота неизвестна: гипогликемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко: угнетение дыхания, одышка.

При значительном превышении рекомендуемых доз с одновременным применением других препаратов, угнетающих центральную нервную систему (ЦНС), возможно угнетение дыхания.

Было отмечено ухудшение состояния при бронхиальной астме, однако причинно-следственной связи с применением препарата установлено не было.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: головокружение;

часто: головная боль, сонливость;

редко: расстройства речи, парестезия, тремор, эпилептиформные припадки, непроизвольные мышечные сокращения, нарушение координации, обморок.

Эпилептиформные припадки возможны после применения высоких доз трамадола или при одновременном применении с препаратами, понижающими порог судорожной готовности.

Нарушения психики:

редко: галлюцинации, спутанность сознания, нарушения 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 нежелательные реакции 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. Возможные симптомы «отмены» аналогичны симптомам «отмены» опиоидов: жажда, 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, парестезию, шум в ушах и другие крайне редкие симптомы со стороны ЦНС (замешательство, галлюцинации, деперсонализацию, дереализацию, паранойю).

Нарушения со стороны органа зрения:

редко: миоз, мидриаз, затуманенное зрение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто: тошнота;

часто: запор, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота;

нечасто: рвотные позывы, чувство тяжести в эпигастрии, метеоризм, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто: повышенное потоотделение;

нечасто: кожные реакции (например, кожный зуд, эритема, крапивница).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

редко: мышечная слабость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

В отдельных случаях отмечалось повышение активности ферментов печени, по времени совпадающее с терапией трамаолом.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

редко: нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи).

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: аллергические реакции (одышка, бронхоспазм, свистящее дыхание, ангионевротический отек) и анафилаксия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

часто: утомляемость.

Если возникли указанные в инструкции нежелательные реакции, или замечены другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

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

Симптомы

Миоз, рвота, коллапс, расстройства сознания вплоть до комы, судороги, угнетение дыхательного центра до паралича дыхания.

Лечение

Обеспечение проходимости дыхательных путей. Поддержание дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы в зависимости от симптоматики.

При нарушении дыхания вводится налоксон. При судорогах следует внутривенно вводить диазепам. При передозировке препарата в лекарственных формах для приема внутрь необходимо провести промывание желудка и назначить активированный уголь в течение первых двух часов после передозировки. После приема особенно больших доз препарата в капсулах, удаление содержимого желудка может быть эффективно и в более поздние сроки. Гемодиализ и гемофильтрация малоэффективны при передозировке.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Трамадол в форме раствора для инъекций фармацевтически несовместим с инъекционными растворами диклофенака, индометацина, фенилбутазона, диазепама, флунитразепама, мидазолама, нитроглицерина.

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 веществ, подавляющих деятельность ЦНС, включая алкоголь, могут усилить побочные реакции со стороны центральной нервной системы.

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 анальгетический эффект трамадола и сократить время его действия.

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

Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ИОЗСН, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и миртазапин может привести к развитию серотонинового синдрома. Вероятность развития серотонинового синдрома существует, когда наблюдается один из нижеперечисленных симптомов/синдромов:

- спонтанный мышечный клонус;
- индуцируемый или глазной миоклонус с возбуждением или повышенным потоотделением;
- тремор и гиперрефлексия;
- гипертония, повышение температуры тела $> 38^{\circ}\text{C}$ и индуцируемый или глазной миоклонус.

Отмена серотонинергических препаратов вызывает быстрое исчезновение симптомов. Необходимая терапия определяется клинической картиной и выраженностью симптомов. При одновременном применении трамадола и *кумариновых производных (например, варфарина)* необходимо осуществлять 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 замедлять метаболизм трамадола (N-деметилирование) и, возможно, активного O-деметил-трамадола. Клиническое значение данного взаимодействия не изучалось.

Имеются ограниченные данные, что пред- или послеоперационное применение *блокатора 5-HT₃-рецепторов – ондансетрона* увеличивало потребность в трамадоле у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.

Особые указания

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

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с известными случаями тяжелой непереносимости 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 судорожный порог. Пациенты с эпилепсией и пациенты, подверженные развитию судорог, должны принимать трамадол только по жизненным показаниям.

Препарат «Трамадол-ГР» имеет 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 препаратом должно проводиться только короткими курсами и под медицинским наблюдением.

Препарат «Трамадол-ГР» 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Даже в рекомендуемых дозах трамадол может вызывать такие эффекты как сонливость и головокружение и поэтому может нарушать реакцию у водителей автомобилей и операторов механизмов. При применении препарата «Трамадол-ГР» необходимо воздерживаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно при совместном применении с другими психотропными препаратами или алкоголем.

Форма выпуска

Раствор для инъекций 50 мг/мл.

По 1 мл или 2 мл в ампулы бесцветного стекла с точкой или кольцом надлома. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной. 1 контурная ячейковая упаковка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Препарат относится к списку сильнодействующих веществ. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель / Организация, принимающая претензии потребителей

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

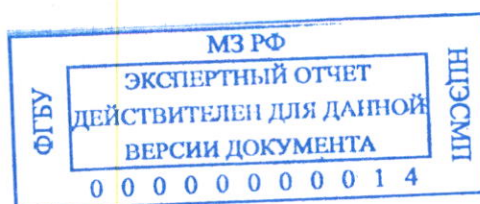
Адрес места производства: 121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, стр. 24, 25, 48, тел./факс (499) 149-02-13.

Претензии потребителей направлять в адрес ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, тел./факс (499) 149-02-13.

Директор ЭПМБП ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России




В.А. Матолыгин



116891