

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трамал® ретард

таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой,
100 мг, 150мг и 200 мг

Фармацеутичи Форменти С.п.А., Италия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «100821» _____ 20____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой.	ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой.
СОСТАВ Одна таблетка Трамал® ретард 100 мг содержит: <i>Действующее вещество:</i> трамадола гидрохлорид 100,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> целлюлоза микрокристаллическая 124,00 мг, гипромеллоза 100000 мПа•с 80,00 мг, кремния диоксид коллоидный 3,00 мг, магния стеарат 3,00 мг. <i>Оболочка:</i> гипромеллоза 6 мПа•с 4,93 мг, лактозы моногидрат 2,55 мг, макрогол 6000 1,23 мг, пропиленгликоль 0,41 мг, тальк 1,65 мг, титана диоксид 1,23 мг.	СОСТАВ Одна таблетка Трамал® ретард 100 мг содержит: <i>Действующее вещество:</i> трамадола гидрохлорид 100,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 100000 мПа•с, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат. <i>Вспомогательные вещества (оболочка):</i> гипромеллоза 6 мПа•с, лактозы моногидрат, макрогол 6000, пропиленгликоль, тальк, титана диоксид.

Одна таблетка Трамал® ретард 150 мг содержит: <i>Действующее вещество:</i> трамадола гидрохлорид 150,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> целлюлоза микрокристаллическая 74,00 мг, гипромеллоза 100000 мПа•с 80,00 мг, кремния диоксид коллоидный 3,00 мг, магния стеарат 3,00 мг. <i>Оболочка:</i> гипромеллоза 6 мПа•с 4,92 мг, лактозы моногидрат 2,55 мг, макрогол 6000 1,23 мг, пропиленгликоль 0,41 мг, тальк 1,64 мг, титана диоксид 1,23 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) 0,01 мг, краситель железа оксид красный (E 172) 0,01 мг.	Одна таблетка Трамал® ретард 150 мг содержит: <i>Действующее вещество:</i> трамадола гидрохлорид 150,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 100000 мПа•с, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат. <i>Вспомогательные вещества (оболочка):</i> гипромеллоза 6 мПа•с, лактозы моногидрат, макрогол 6000, пропиленгликоль, тальк, титана диоксид, краситель хинолиновый желтый (E 104), краситель железа оксид красный (E 172).
Одна таблетка Трамал® ретард 200 мг содержит: <i>Действующее вещество:</i> трамадола гидрохлорида 200,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> целлюлоза микрокристаллическая 24,00 мг, гипромеллоза 100000 мПа•с 80,00 мг, кремния диоксид коллоидный 3,00 мг, магния стеарат 3,00 мг. <i>Оболочка:</i> гипромеллоза 6 мПа•с 4,92 мг, лактозы моногидрат 2,51 мг, макрогол 6000 1,22 мг, пропиленгликоль 0,41 мг, тальк 1,63 мг, титана диоксид 1,22 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) 0,02 мг,	Одна таблетка Трамал® ретард 200 мг содержит: <i>Действующее вещество:</i> трамадола гидрохлорида 200,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 100000 мПа•с, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат. <i>Вспомогательные вещества (оболочка):</i> гипромеллоза 6 мПа•с, лактозы моногидрат, макрогол 6000, пропиленгликоль, тальк, титана диоксид, краситель хинолиновый желтый (E 104), краситель железа оксид красный (E 172), краситель железа оксид коричневый (E 172).

краситель железа оксид красный (Е 172) 0,05 мг, краситель железа оксид коричневый (Е172) 0,02 мг.	
ОПИСАНИЕ Таблетки дозировкой 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, белого цвета. На одной стороне выгравировано «Т1», на другой – «». Таблетки дозировкой 150 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, светло-оранжевого цвета. На одной стороне выгравировано «Т2», на другой - «». Таблетки дозировкой 200 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, светло-оранжевого цвета с коричневым оттенком. На одной стороне выгравировано «Т3», на другой - «».	ОПИСАНИЕ Таблетки дозировкой 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета. На одной стороне выгравировано «Т1», на другой – «». Таблетки дозировкой 150 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-оранжевого цвета. На одной стороне выгравировано «Т2», на другой - «». Таблетки дозировкой 200 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-оранжевого цвета с коричневым оттенком. На одной стороне выгравировано «Т3», на другой - «». На поперечном разрезе ядро белого цвета.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 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	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 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.

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. Фармакокинетика После приема внутрь абсорбируется более 90% трамадола. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 70% независимо от приема пищи. Снижение биодоступности до 70% обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень. После назначения препарата Трамал® ретард таблетки по 100 мг максимальная концентрация трамадола в плазме крови (C_{max}) достигается через 4,9 часа и составляет 141 ± 40 нг/мл; после назначения препарата Трамал® ретард таблетки по 200 мг C_{max} достигается через 4,8 часа и составляет 260 ± 62 нг/мл. Трамадол имеет большой объем распределения и сродство к тканям (V_d, β = 203±40 л). Связывание с белками плазмы крови около 20%. Проникает через гематоэнцефалический и	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. <u>Дети</u> Эффекты перорального и парентерального введения трамадола изучались в клинических исследованиях с участием более 2000 детей с рождения до 17 лет. Показания для лечения боли, изучаемые в этих исследованиях, включали послеоперационные боли (в основном абдоминальные), боли после хирургического удаления зубов, в результате переломов, ожогов и травм, при других состояниях, сопровождающихся болевым синдромом, требующих лечения анальгетиками в течение не менее 7 дней. Показано, что при однократном применении в дозах до 2 мг/кг или многократном применении в дозах до 8 мг/кг в сутки (не более 400 мг в сутки) 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. Фармакокинетика <i>Абсорбция</i>
---	---

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. Трамадол и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой, средний кумулятивный показатель почечного выведения – 90 %. Период полувыведения трамадола ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6 ч вне зависимости от пути введения. У пациентов старше 75 лет период полувыведения может быть увеличен в 1,4 раза; при циррозе печени до $13,3 \pm 4,9$ ч (трамадол), $18,5 \pm 9,4$ ч (О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 ч и 36 ч соответственно. $T_{1/2}$ при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 5 мл/мин) – $11 \pm 3,2$ ч (трамадол), $16,9 \pm 3$ ч (О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 19,5 ч и 43,2 ч соответственно. В печени метаболизируется путем N- и О-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Только О-деметилтрамадол	После приема внутрь абсорбируется более 90% трамадола. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 70% независимо от приема пищи. Разница между абсорбированным и неметаболизированным доступным трамадолом, вероятно, связана с низким эффектом первого прохождения через печень. Эффект первого прохождения после приема внутрь составляет максимум 30%. <i>Распределение</i> Трамадол имеет высокое сродство к тканям ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ л). Связывание с белками плазмы крови составляет около 20%. После приема препарата Трамал® ретард таблетки по 100 мг максимальная концентрация трамадола в плазме крови (C_{max}) достигается через 4,9 часа и составляет 141 ± 40 нг/мл; после приема препарата Трамал® ретард таблетки по 200 мг C_{max} достигается через 4,8 часа и составляет 260 ± 62 нг/мл. Трамадол проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Незначительные количества трамадола и его О-деметилированного производного (0,1 % и 0,02 % соответственно от примененной дозы) выделяются с грудным молоком. Период полувыведения трамадола ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6 ч вне зависимости от пути введения. У пациентов старше 75 лет период полувыведения может быть увеличен в 1,4 раза. <i>Метаболизм</i>
--	---

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.	У людей трамадол в основном метаболизируется путем N- и O-деметилирования и путем конъюгации продуктов O-деметилирования с глюкуроновой кислотой. Только O-деметилтрамадол обладает фармакологической активностью. Существуют значительные межиндивидуальные различия в количественном отношении других метаболитов. На данный момент в моче обнаружено 11 метаболитов трамадола. Согласно результатам исследований на животных, O-деметилтрамадол превышает эффективность исходного вещества в 2-4 раза. Его период полувыведения $t_{1/2,\beta}$ (6 здоровых участников исследования) составляет 7,9 ч (диапазон: 5,4 — 9,6 ч) , что примерно соответствует периоду полувыведения трамадола. В метаболизме трамадола принимают участие изоферменты CYP3A4 и CYP2D6, подавление одного или обоих типов этих изоферментов другими веществами может влиять на концентрацию трамадола и его активного метаболита в крови. <i>Выведение</i> Трамадол и его метаболиты практически полностью выводятся через почки. Общая экскреция с мочой составляет 90% от общей радиоактивности введенной дозы. В случае нарушения функции печени или почек период полувыведения может быть немного увеличен. У пациентов с циррозом печени был определен период полувыведения $13,3 \pm 4,9$ ч (трамадол), $18,5 \pm 9,4$ ч (O-деметилтрамадол), в тяжелых
--	---

	случаях – 22,3 ч и 36 ч соответственно. $T_{1/2}$ при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 5 мл/мин) – $11 \pm 3,2$ ч (трамадол), $16,9 \pm 3$ ч (О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 19,5 ч и 43,2 ч соответственно. 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. <i>Фармакокинетика в особых популяциях</i> <u>Дети</u> Было установлено, что фармакокинетика трамадола и О-деметилтрамадола 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-деметилтрамадола 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-деметилтрамадола при участии изофермента CYP2D6 у новорождённых непрерывно повышается; предполагается, что характерный для взрослых
--	--

	уровень активности изофермента CYP2D6 достигается примерно в возрасте 1 года. Кроме того, незрелые системы глюкуронидации и неполная развитость почечной функции могут быть причиной замедленного выведения и аккумуляции О-деметилтрамадола у детей в возрасте до 1 года.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Трамадол следует применять с осторожностью: - у пациентов с опиоидной зависимостью; - при черепно-мозговой травме, у больных в состоянии шока, у больных с нарушениями сознания неясного генеза, у больных 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. «Особые указания»); - у пациентов со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимостью лечение трамадолом должно проводиться короткими	С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Препарат Трамал® ретард следует применять с особой осторожностью у пациентов с опиоидной зависимостью, при черепно-мозговой травме, шоке, нарушении сознания неясного генеза, у пациентов с расстройствами дыхания и нарушением деятельности дыхательного центра, при повышенном внутричерепном давлении; У пациентов с гиперчувствительностью к опиатам следует принимать с осторожностью. При одновременном применении препаратов, угнетающих центральную нервную систему, или в случае значительного превышения максимальной суточной дозы препарата Трамал® ретард, лечение следует проводить с осторожностью, поскольку существует риск угнетения дыхания. Повышенный риск может возникнуть, если препарат применяется в дозах, превышающих рекомендованную максимальную суточную дозу (400 мг). Кроме того, трамадол может повышать риск развития судорог при одновременном применении с лекарственными средствами, которые снижают порог судорожной активности (ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина-норадреналина, трициклические антидепрессанты, антипсихотики).

курсами и под медицинским контролем (см. «Особые указания»).	
ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ 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 новорождённого. Трамадол не влияет на сократимость матки во время родов. У новорождённых трамадол может вызвать изменение частоты дыханий, что обычно не является клинически значимым. Около 0,1 % дозы трамадола, введённой матери, выводится с молоком во время кормления грудью. Трамадол не следует применять во время беременности и лактации. После однократного приёма трамадола обычно нет необходимости в прерывании грудного вскармливания.	ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ <i>Беременность</i> Исследования на животных показали, что в высоких дозах трамадол влияет на развитие внутренних органов, ossификацию 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 новорождённого. Трамадол, применяемый до и во время родов, не влияет на сократимость матки во время родов. У новорождённых трамадол может вызвать изменение частоты дыхания, что обычно не является клинически значимым. <i>Период грудного вскармливания</i> Около 0,1 % дозы трамадола, введённой матери, выводится с молоком во время кормления грудью. При приёме 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 не следует применять во время грудного вскармливания. При необходимости терапии трамаделом грудное

	вскармливание следует приостановить. После однократного приёма трамадола обычно нет необходимости в прерывании грудного вскармливания. <i>Фертильность</i> Исследования на животных и пострегистрационные наблюдения не выявили влияния трамадола на фертильность.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота и головокружение, отмеченные более чем у 10 % больных. Частота определяется следующим образом: Очень часто: $\geq 1/10$; Часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Нечасто: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; Редко: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; Очень редко: $< 1/10\ 000$; Частота неизвестна: не может быть определена на основании имеющихся данных. <i>Нарушения со стороны сердца:</i> Нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ощущение сердцебиения, тахикардия). Эти нежелательные реакции в основном наблюдаются при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках. Редко: брадикардия.	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота и головокружение, отмеченные более чем у 10 % больных. Частота определяется следующим образом: Очень часто: $\geq 1/10$; Часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Нечасто: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; Редко: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; Очень редко: $< 1/10\ 000$; Частота неизвестна: не может быть определена на основании имеющихся данных. <i>Нарушения со стороны сердца:</i> Нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ощущение сердцебиения, тахикардия). Эти нежелательные реакции в основном наблюдаются при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках. Редко: брадикардия. <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ортостатическая гипотензия или коллапс). Эти нежелательные реакции в

<i>Нарушения со стороны сосудов:</i> Нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ортостатическая гипотензия или коллапс). Эти нежелательные реакции в основном наблюдаются при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках. Редко: повышение артериального давления. <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Редко: изменения аппетита. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> 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. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> Очень часто: головокружение. Часто: головная боль, сонливость. Редко: расстройства речи, парестезии,	основном наблюдаются при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках. Редко: повышение артериального давления. <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Редко: изменения аппетита. <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Редко: угнетение дыхания, одышка. Частота неизвестна: икота. 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. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> 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. <i>Нарушения психики:</i> Редко: галлюцинации, спутанность сознания, нарушения сна, тревога, делирий и ночные
---	--

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. <i>Нарушения психики:</i> 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 больного 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: агитация, тревога, нервозность, нарушения сна, гиперкинезия, тремор и симптомы со	кошмары. После применения трамадола возможны различные редко наблюдаемые нежелательные реакции со стороны психики (в зависимости от личностных особенностей больного 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: 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 симптомы со стороны ЦНС (замешательство, галлюцинации, деперсонализация, дереализация, паранойя). <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Редко: миоз, мидриаз, затуманенное зрение. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Очень часто: тошнота. Часто: запор, сухость во рту, рвота. Нечасто: рвотные позывы, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, боль в животе, вздутие живота), диарея.
---	--

стороны желудочно-кишечного тракта. Другие симптомы, очень редко встречающиеся при отмене трамадола, включают: панические атаки, тяжелую тревогу, галлюцинации, парестезии, звон в ушах и другие симптомы со стороны ЦНС (замешательство, галлюцинации, деперсонализация, дереализация, паранойя). <i>Нарушения со стороны органа зрения:</i> Редко: миоз, мидриаз, затуманенное зрение. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Очень часто: тошнота. Часто: запор, сухость во рту, рвота. Нечасто: рвотные позывы, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (например, боль в животе, вздутие живота), диарея. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Часто: потливость. Нечасто: кожные реакции (например, зуд, покраснение, крапивница). <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Редко: мышечная слабость. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> В отдельных случаях отмечалось повышение активности ферментов печени, по времени совпадавшее с терапией трамадолом.	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Часто: потливость. Нечасто: кожные реакции (например, зуд, покраснение, крапивница). <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> Редко: мышечная слабость. <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> В отдельных случаях отмечалось повышение активности ферментов печени, по времени совпадавшее с терапией трамадолом. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> Редко: нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи). <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> Редко: аллергические реакции (одышка, бронхоспазм, свистящее дыхание, ангионевротический отек) и анафилаксия. <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Часто: утомляемость. <i>Лабораторные и инструментальные данные:</i> Частота неизвестна: гипогликемия. Если возникли указанные в инструкции нежелательные реакции, или замечены другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.
--	--

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</i> Редко: нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи). <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> Редко: аллергические реакции (одышка, бронхоспазм, свистящее дыхание, ангионевротический отек) и анафилаксия. <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> Часто: утомляемость. <i>Лабораторные и инструментальные данные:</i> Частота неизвестна: гипогликемия. Если возникли указанные в инструкции нежелательные реакции, или замечены другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Трамадол нельзя назначать одновременно или в течение 14 дней после отмены ингибиторов моноаминоксидазы (МАО). У пациентов, получавших лечение ингибиторами МАО в течение 14 дней до начала применения опиоидного анальгетика петидина были отмечены угрожающие жизни лекарственные	ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ Трамадол нельзя применять одновременно или в течение 14 дней после отмены ингибиторов моноаминоксидазы (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 центральной нервной системы, дыхательной и

взаимодействия, проявляющиеся симптомами со стороны центральной нервной системы, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Аналогичные взаимодействия с ингибиторами МАО возможны и при назначении трамадола. Одновременное применение трамадола и веществ, подавляющих деятельность ЦНС, включая алкоголь, могут усилить нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы. Отмечено, что при совместном 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-норадреналина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов, нейролептиков и других препаратов, понижающих порог судорожной готовности (например, бупропион,	сердечно-сосудистой систем. Аналогичные взаимодействия с ингибиторами МАО возможны и при назначении трамадола. Одновременное применение трамадола с другими лекарственными средствами, подавляющими деятельность ЦНС, включая алкоголь, может усилить нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы. Одновременный прием опиоидов с седативными лекарственными средствами, такими как бензодиазепины или родственные им вещества, увеличивает риск седативного эффекта, угнетения дыхания, комы и смерти из-за дополнительного подавляющего действия на ЦНС. В таких случаях дозу трамадола и продолжительность совместного применения следует ограничить. Результаты фармакокинетических исследований показали, что при совместном 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-норадреналина (ИОЗСН), трициклических
---	--

миртазапин, тетрагидроканнабинол), таким образом приводя к развитию судорог. Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (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	антидепрессантов, нейролептиков и других препаратов, понижающих порог судорожной готовности (например, бупропион, миртазапин, тетрагидроканнабинол), таким образом приводя к развитию судорог. Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (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; • гипертонус, 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. Одновременное применение трамадола с антидепрессантами и противомигренозными лекарственными препаратами может привести к риску развития серотонинового синдрома. При одновременном применении трамадола и
--	--

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-деметилтрамадола. 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.	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-деметилтрамадола. 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 определенной осторожностью. Препарат следует применять с	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ У пациентов с опиоидной зависимостью, черепно-мозговой травмой, шоком, нарушением сознания неясного генеза, у пациентов с расстройствами дыхания и нарушением деятельности дыхательного центра, повышенным внутричерепным давлением трамадол должен применяться только с особой осторожностью. У пациентов с гиперчувствительностью к опиатам трамадол следует принимать 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 больных, принимающих препараты, снижающие судорожный порог. Больные эпилепсией и пациенты, подверженные развитию судорог, должны принимать трамадол только по жизненным показаниям. Трамал® ретард 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 Трамал® ретард должно проводиться только короткими курсами и под медицинским наблюдением. Трамал® ретард неприменим в качестве средства заместительной	осторожностью. <i>Риски сопутствующего применения с седативными препаратами, такими как бензодиазепины или родственные вещества</i> Одновременное применение трамадола с седативными препаратами, такими как бензодиазепины или родственные вещества, может усилить седативное действие, угнетение дыхания, вплоть до комы и смерти. В связи с этими рисками следует с осторожностью одновременно назначать седативные препараты пациентам, для которых альтернативные варианты лечения невозможны. При принятии решения о назначении трамадола одновременно с седативными препаратами следует использовать наименьшую эффективную дозу, а продолжительность терапии должна быть как можно короче. Требуется тщательное наблюдение за пациентами для контроля признаков и симптомов угнетения дыхания и седативного эффекта. В связи с этим настоятельно рекомендуется информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход, касательно возникновения этих симптомов (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с угнетением дыхания или при одновременном применении препаратов, угнетающих ЦНС (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), или
--	---

терапии для пациентов с зависимостью от опиоидов. Несмотря на то, что трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, он не может подавлять симптомы «отмены» морфина.	при значительном превышении рекомендованной дозировки (см. «Передозировка»), поскольку в этих случаях нельзя исключить возможность угнетения дыхания. <i>Расстройства дыхания, связанные со сном</i> Опиоиды могут вызывать расстройства дыхания, связанные со сном, включая центральное апноэ сна (ЦАС) и гипоксемию, связанную со сном. Применение опиоидов дозозависимо повышает риск ЦАС. Для пациентов с ЦАС следует рассмотреть вопрос о снижении общей дозы наркотического анальгетика (опиоида). Отмечались случаи судорог у пациентов, принимающих трамадол в рекомендованных дозах. Риск развития судорог может увеличиваться при превышении максимально рекомендуемой суточной дозы трамадола гидрохлорида (400 мг). Прием трамадола может повышать риск развития судорог у больных, принимающих препараты, снижающие судорожный порог (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Больные эпилепсией и пациенты, подверженные развитию судорог, должны принимать трамадол только по жизненным показаниям. Возможно развитие привыкания, физической и психической зависимости, особенно при длительном применении. У пациентов, склонных к злоупотреблению лекарственными препаратами, либо к развитию лекарственной зависимости, лечение препаратом Трамал®
---	--

	ретард должно проводиться только короткими курсами и под медицинским наблюдением. Если пациенту больше не требуется терапия трамаолом, целесообразно снижать дозу постепенно для предотвращения симптомов «отмены». 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. Препарат Трамал® ретард содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать этот препарат. <u>Метаболизм посредством изофермента CYP2D6</u> Трамадол метаболизируется изоферментом CYP2D6. У пациентов с недостаточной активностью (пациенты с «медленным» метаболизмом) или отсутствием этого изофермента адекватный обезболивающий эффект может быть не достигнут. По оценкам, до 7% европеоидов могут иметь недостаточную активность этого изофермента. В тоже время, у пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом существует риск развития побочных эффектов опиоидной токсичности даже при приеме трамадола в рекомендованных дозах.
--	---

Общие симптомы опиоидной токсичности включают спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, резкое сужение зрачков, тошноту, рвоту, запор и отсутствие аппетита. В тяжелых случаях возможно возникновение жизнеугрожающих сердечно-сосудистых нарушений и угнетения дыхания, в редких случаях со смертельным исходом. Оценка распространенности пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом в различных популяциях:

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

Послеоперационное применение у детей

В опубликованной литературе имеются сообщения о том, что применение трамадола у детей после тонзиллэктомии и / или аденоидэктомии при обструктивном апноэ во сне приводило к редким, но жизнеугрожающим нежелательным реакциям. При назначении трамадола детям для послеоперационного обезболивания следует проявлять особую осторожность и проводить тщательный

	мониторинг симптомов опиоидной токсичности, в том числе угнетения дыхания. <u>Дети с нарушением функции дыхания</u> Не рекомендуется применять трамадол у детей с нарушениями функции дыхания, в том числе при нервно-мышечных заболеваниях, серьезных заболеваниях сердца или дыхательных путей, при инфекциях верхних дыхательных путей или легких, множественных травмах или обширных хирургических вмешательствах. Эти факторы могут привести к усугублению симптомов опиоидной токсичности. Применение трамадола может привести к риску развития надпочечниковой недостаточности и риску снижения уровня половых гормонов при длительном применении препарата. <u>Надпочечниковая недостаточность</u> В отдельных случаях опиоидные анальгетики могут вызывать обратимую надпочечниковую недостаточность, требующую наблюдения и заместительной терапии глюкокортикостероидами. Симптомы острой или хронической надпочечниковой недостаточности могут включать, например, сильная боль в животе, тошнота и рвота, низкое кровяное давление, сильная усталость, снижение аппетита и потеря веса.
ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 100 мг, 150 мг и 200 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По	ФОРМА ВЫПУСКА Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой, 100 мг, 150 мг, 200 мг. По 10 таблеток в блистер из пленки поливинилхлоридной/

одному блистеру в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.	поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 блистеру вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в пачку из картона.
ХРАНЕНИЕ Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.	УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Относится к списку сильнодействующих веществ, подлежащих контролю в Российской Федерации.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА По рецепту.	УСЛОВИЯ ОТПУСКА Отпускают по рецепту. Относится к разделу II перечня лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в Российской Федерации.
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Фармацеутичи Форменти С.п.А., улица ди Витторио, 2, 21040, Ориджио (провинция Варезе), Италия. Farmaceutici Formenti S.p.A., Via di Vittorio 2, 21040 Origgio (VA), Italy. РАСФАСОВАНО / УПАКОВАНО Грюненталь ГмбХ, Циглерштрассе, 6, 52078, Аахен, Германия. Grunenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Germany НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ/	ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Фармацеутичи Форменти С.п.А., улица ди Витторио, 2, 21040, Ориджио (провинция Варезе), Италия. <i>Фасовщик / Упаковщик</i> Грюненталь ГмбХ, Циглерштрассе, 6, 52078, Ахен, Германия <i>Выпускающий контроль качества</i> ШТАДА Арцнаймиттель АГ, Германия Штадаштрассе 2-18, 61118 Бад-Фильбель ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ШТАДА Арцнаймиттель АГ, Германия Штадаштрассе 2-18, 61118 Бад-Фильбель <i>Организация, принимающая претензии:</i> АО «Нижфарм», Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: ШТАДА Арцнаймиттель АГ, Германия Штадаштрассе 2-18 61118 Бад-Фильбель <i>Организация, принимающая претензии:</i> ООО «ШТАДА СиАйЭс», Россия 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-458, ул. Салганская, д. 7 Тел.: 8 (495) 648-95-01, факс: 8 (495) 648-95-03	603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7 Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28 E-mail: med@stada.ru
--	---

По доверенности АО «Нижфарм»



О.Э. Петрушина