

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Трамадол ретард, 100 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: трамадола гидрохлорид.

Каждая таблетка содержит 100 мг трамадола гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Трамадол ретард показан к применению у взрослых и подростков в возрасте от 14 лет и старше для лечения болевого синдрома средней и высокой интенсивности различной этиологии (например, боль у онкологических пациентов, при травме и в послеоперационном периоде).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от степени выраженности болевого синдрома и чувствительности пациента. Рекомендуемые дозы являются ориентировочными. При лечении необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата. При длительном лечении хронического болевого синдрома необходимо придерживаться выбранного графика приема препарата.

Взрослые

Препарат Трамадол ретард назначают взрослым и подросткам в возрасте от 14 до 18 лет по 1 таблетке 100 мг дважды в сутки, утром и вечером. Если обезболивающий эффект недостаточен, то доза может быть повышена до максимальной – 200 мг, также утром и

вечером, интервалы между приемами препарата устанавливаются индивидуально, но должны быть не менее 6 часов. Суточная доза не должна превышать 400 мг.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста (до 75 лет) без клинических проявлений печеночной или почечной недостаточности коррекции дозы обычно не требуется. У пациентов старше 75 лет выведение препарата может быть замедлено. Поэтому при необходимости увеличивают интервал между приемами препарата в соответствии с состоянием пациента.

*Пациенты с почечной недостаточностью или пациенты, находящиеся на диализе; пациенты с печеночной недостаточностью*

При нарушении функции почек и/или печени выведение трамадола замедлено. Поэтому при необходимости интервал между приемами препарата должен быть увеличен. Не рекомендуется применять препарат Трамадол ретард, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, пациентам с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени.

#### Дети

##### *Дети и подростки в возрасте от 0 до 14 лет*

Препарат Трамадол ретард, 100 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, не применяется у детей и подростков в возрасте от 0 до 14 лет. Другая лекарственная форма (раствор для инъекций) может лучше удовлетворять потребности данной группы пациентов.

##### *Подростки в возрасте от 14 до 18 лет*

Режим дозирования у подростков в возрасте от 14 до 18 лет совпадает с режимом дозирования у взрослых.

#### Способ применения

Внутрь. Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, принимают целиком, не разделяя и не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к трамадолу гидрохлориду и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность (см. раздел 4.6.).

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

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

Препарат Трамадол ретард следует применять с осторожностью:

- у пациентов с опиоидной зависимостью;
- при черепно-мозговой травме, у пациентов в состоянии шока, у пациентов с нарушением сознания неясного генеза, у пациентов с расстройством 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 4.4.);
- у пациентов со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимостью лечение трамадолом должно проводиться короткими курсами и под медицинским контролем (см. раздел 4.4.).

У пациентов с опиоидной зависимостью, черепно-мозговой травмой, находящихся в состоянии шока, с нарушением сознания неясной этиологии, нарушением дыхания или поражением дыхательного центра, повышенным внутричерепным давлением трамадол должен применяться только с особой осторожностью.

##### Меры предосторожности при применении опиоидных анальгетиков

С увеличением дозы опиоидов возрастает риск передозировки. Опиоиды не следует использовать в течение длительного периода времени, за исключением тех случаев, когда другие лекарственные препараты не купируют боль.

##### *Опиоид-индуцированная гипералгезия*

Применение опиоидных анальгетиков связано с риском развития индуцированной

опиоидами гипералгезии (опиоид-индуцированная гипералгезия). Чаще данное состояние возникает при длительном применении опиоидных анальгетиков и/или в высоких дозах. Диагностика гипералгезии затруднена, это может приводить к повышению дозы опиоидов, таким образом увеличивая риск угнетения дыхания.

#### Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС)

Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими ЦНС, включая алкоголь, может привести к глубокому 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. 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. раздел 4.5.).

Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с угнетением дыхания или при одновременном применении препаратов, угнетающих ЦНС (см. раздел 4.5.), или при значительном превышении рекомендованной дозировки (см. раздел 4.9.), поскольку в этих случаях нельзя исключить возможность угнетения дыхания.

#### Расстройства дыхания, связанные со сном

Опиоиды могут вызывать расстройства дыхания, связанные со сном, в том числе центральное апноэ во сне (ЦАС) и гипоксемию, связанную со сном. При применении опиоидов риск ЦАС дозозависимо возрастает. У пациентов с ЦАС следует рассмотреть вопрос о снижении общей дозы опиоидов.

#### Развитие судорог

Отмечались случаи развития 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 (см. раздел 4.5.). Пациенты с эпилепсией и пациенты, подверженные развитию судорог, должны принимать трамадол только по жизненным показаниям.

#### Серотониновый синдром

Были получены сообщения о развитии серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния, у пациентов, получавших трамадол в комбинации с другими серотонинергическими препаратами или в качестве монотерапии (см. разделы 4.5., 4.8. и 4.9.). Если сопутствующее лечение другими серотонинергическими препаратами клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно во время начала лечения и при увеличении дозы препарата. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического состояния, расстройства вегетативной нервной системы, нервно-мышечные нарушения и/или желудочно-кишечные симптомы. При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть возможность снижения дозы или прекращения терапии в зависимости от тяжести симптомов. Отмена серотонинергических препаратов, как правило, приводит к быстрому улучшению состояния пациента.

#### Лекарственная зависимость и возможное злоупотребление

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 Трамадол ретард должно проводиться только короткими курсами и под медицинским наблюдением. Препарат Трамадол ретард неприменим в качестве средства заместительной терапии для пациентов с опиоидной зависимостью. Несмотря на то, что трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, он не может подавлять симптомы синдрома «отмены» морфина.

#### Синдром «отмены»

Если пациент больше не нуждается в терапии трамадолом, то целесообразно постепенно уменьшать дозу с целью предотвращения развития синдрома «отмены» (см. разделы 4.2., 4.8.).

#### Метаболизм посредством изофермента CYP2D6

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 нежелательных реакций 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:

| Популяция                          | Распространенность, % |
|------------------------------------|-----------------------|
| Восточноафриканская                | 29                    |
| Афроамериканская                   | 3,4–6,5               |
| Монголоидная                       | 1,2–2                 |
| Европеоидная<br>(«кавказский» тип) | 3,6–6,5               |
| Средиземноморская (греческая)      | 6,0                   |
| Среднеевропейская<br>(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.

#### Дети с нарушением функции дыхания

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.

#### Надпочечниковая недостаточность

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

В отдельных случаях опиоидные анальгетики могут вызывать обратимую недостаточность надпочечников, требующую наблюдения и заместительной терапии

глюкокортикостероидами. Симптомы острой или хронической недостаточности надпочечников могут включать, например, сильную боль в животе, тошноту и рвоту, пониженное артериальное давление, выраженную утомляемость, снижение аппетита и снижение массы тела.

#### Вспомогательные вещества

##### *Лактозы моногидрат*

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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, может усилить нежелательные реакции со стороны ЦНС.

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

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.

Не рекомендуется принимать трамадол с агонистами/антагонистами опиоидных рецепторов (например, бупренорфин, налбуфин, пентазоцин), так как анальгетический эффект трамадола как полного агониста опиоидных рецепторов может теоретически снизиться.

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, тетрагидроканнабинол), таким образом, приводя к развитию судорог.

Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ИОЗСН, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, противомигренозные препараты и мirtазапин, может привести к развитию серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния (см. разделы 4.4. и 4.8.).

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-десметилтрамадола. Клиническое значение данного взаимодействия не изучалось.

Имеются ограниченные данные, что пред- или послеоперационное применение блокатора 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов – ондансетрона увеличивало потребность в трамадоле у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### **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. Длительное применение трамадола при беременности может привести к развитию симптомов синдрома «отмены» у новорожденного. Трамадол не влияет на сократимость матки во время родов. У новорожденных, матери которых принимали трамадол, возможно развитие изменения частоты дыхания, что обычно не является клинически значимым. Исследования на животных показали, что в очень высоких дозах трамадол оказывает влияние на развитие внутренних органов, оксификацию и неонатальную смертность.

##### **Лактация**

Около 0,1 % дозы трамадола, введенной матери, выводится с молоком во время кормления грудью. В раннем послеродовом периоде при суточной дозе для матери до 400 мг (принятой внутрь) среднее количество трамадола, получаемого младенцами с грудным молоком, будет составлять 3 % от дозировки с поправкой на массу тела матери. Поэтому трамадол не следует применять во время грудного вскармливания; при необходимости лечения трамаделом кормление грудью должно быть прекращено. После однократного применения трамадола обычно нет необходимости в прерывании грудного вскармливания.

### Фертильность

Около 0,1 % дозы трамадола, введенной матери, выводится с молоком во время кормления грудью. В раннем послеродовом периоде при суточной дозе для матери до 400 мг (принятой внутрь) среднее количество трамадола, получаемого младенцами с грудным молоком, будет составлять 3 % от дозировки с поправкой на массу тела матери. Поэтому трамадол не следует применять во время грудного вскармливания; при необходимости лечения трамадолом кормление грудью должно быть прекращено. После однократного применения трамадола обычно нет необходимости в прерывании грудного вскармливания.

### *Фертильность*

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

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

Даже в рекомендуемых дозах трамадол может вызывать такие эффекты, как сонливость и головокружение, и поэтому может нарушать реакцию при управлении транспортными средствами, механизмами. При применении препарата Трамадол ретард необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно при совместном применении с другими психотропными препаратами или алкоголем.

## **4.8. Нежелательные реакции**

### Резюме профиля безопасности

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

### Резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

### *Нарушения со стороны иммунной системы:*

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

### *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

редко – изменение аппетита;  
частота неизвестна – гипогликемия.

*Психические нарушения:*

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 изменение настроения (обычно эйфория, иногда дисфория), изменение активности (обычно снижение, иногда повышение), нарушение когнитивных функций и восприятия (например, процесс принятия решений, расстройства восприятия). Возможно развитие лекарственной зависимости. Возможные симптомы синдрома «отмены» аналогичны симптомам синдрома «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, парестезию, шум в ушах и другие крайне редкие симптомы со стороны ЦНС (замешательство, галлюцинации, деперсонализация, дереализация, паранойя).

*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;  
частота неизвестна – серотониновый синдром.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

редко – миоз, мидриаз, затуманенное зрение.

*Нарушения со стороны сердца:*

нечасто – влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ощущение сердцебиения, тахикардия). Эти нежелательные реакции в основном наблюдаются при внутривенном введении трамадола или при значительных физических нагрузках;

редко – брадикардия.

*Нарушения со стороны сосудов:*

нечасто – влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ортостатическая гипотензия или коллапс). Эти нежелательные реакции в основном наблюдаются при внутривенном введении трамадола или при значительных физических нагрузках;

редко – повышение артериального давления.

*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 ЦНС, возможно угнетение дыхания. Было отмечено ухудшение состояния при бронхиальной астме, однако причинно-следственной связи с применением препарата установлено не было;

частота неизвестна – икота.

*Желудочно-кишечные нарушения:*

очень часто – тошнота;

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

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

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

в отдельных случаях отмечалось повышение активности ферментов печени в плазме крови, по времени совпадавшее с терапией трамадолом.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто – повышенное потоотделение;

нечасто – кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:*

редко – мышечная слабость.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

редко – нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи).

*Общие нарушения и реакции в месте введения:*

часто – утомляемость.

#### 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

*Российская Федерация*

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

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

Миоз, рвота, коллапс, расстройства сознания вплоть до комы, судороги, угнетение дыхательного центра до паралича дыхания. Также сообщалось о развитии серотонинового синдрома.

##### Лечение

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

При нарушении дыхания вводится налоксон, при возникновении судорог – диазепам (внутривенно). 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 высоких доз препарата в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением удаление содержимого желудка может быть эффективно и в более поздние сроки. Гемодиализ и гемофильтрация малоэффективны при передозировке.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: анальгетики; опиоиды; другие опиоиды

Код АТХ: N02AX02

##### Механизм действия/фармакодинамические эффекты

Трамадол – опиоидный анальгетик с центральным механизмом действия. Является неселективным полным агонистом  $\mu$ -,  $\delta$ - и  $\kappa$ -опиоидных рецепторов с большим сродством к  $\mu$ -рецепторам. Вторым механизмом действия трамадола, усиливающим его анальгетическое действие, является 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 в возрасте от 1 до 18 лет.

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

#### Абсорбция

После приема внутрь всасывается более 90 % трамадола. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 70 %, независимо от времени приема пищи. Снижение биодоступности до 70 % обусловлено эффектом «первичного прохождения» через печень. После приема 100 мг трамадола в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) в плазме крови достигается через 4,9 часа и составляет  $141 \pm 40$  нг/мл; после приема 200 мг трамадола в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой,  $C_{\max}$  достигается через 4,8 часа и составляет  $260 \pm 62$  нг/мл.

#### Распределение

Трамадол имеет большой объем распределения ( $V_{d\beta} = 203 \pm 40$  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.

#### Биотрансформация

В метаболизме трамадола принимают участие изоферменты CYP3A4 и CYP2D6, подавление этих изоферментов другими веществами может влиять на концентрацию

трамадола и его активного метаболита в плазме крови. Трамадол и его метаболиты выводятся преимущественно почками, средний кумулятивный показатель почечного выведения – 90 %.

#### Элиминация

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

$T_{1/2}$  при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 5 мл/мин) составляет  $11 \pm 3,2$  часа для трамадола и  $16,9 \pm 3$  часа для О-десметилтрамадола, 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-десметилтрамадол обладает фармакологической активностью. Существуют значительные индивидуальные различия в концентрации других метаболитов. В моче обнаружены 11 метаболитов трамадола.

#### Линейность (нелинейность)

В терапевтических дозах трамадол обладает линейным фармакокинетическим профилем.

#### Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

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 и подростки

Было установлено, что фармакокинетика трамадола и О-десметилтрамадола после однократного и многократного приема внутрь у пациентов в возрасте от 1 года 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 в возрасте от 0 до 8 лет.

Фармакокинетика трамадола и О-десметилтрамадола у детей в возрасте от 0 до 1 года была изучена, но не полностью охарактеризована. Данные исследований, полученные с участием указанной возрастной группы, показывают, что скорость образования О-десметилтрамадола посредством изофермента CYP2D6 постепенно повышается у новорожденных и предположительно к 1 году достигает взрослых уровней активности изофермента CYP2D6. Кроме того, незрелость систем глюкуронирования и функции почек может привести к замедлению выведения и накоплению О-десметилтрамадола у детей в возрасте от 0 до 1 года.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Гипромеллоза 4,000 кпс

Гипромеллоза 100,000 кпс

Целлюлоза микрокристаллическая РН-101

Лактозы моногидрат

Повидон-К25

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Гипромеллоза 6 кпс

Тальк

Макрогол 6000

Титана диоксид

### **6.2. Несовместимость**

Неприменимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

5 лет.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

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

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 1, 2 или 3 блистера помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(003288)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 28 сентября 2023 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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