

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

Трамал ретард, 100 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Трамал ретард, 150 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Трамал ретард, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трамадол.

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

Каждая таблетка содержит 100 мг трамадола гидрохлорида.

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

Трамал ретард, 150 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг трамадола гидрохлорида.

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

Трамал ретард, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг трамадола гидрохлорида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки дозировкой 100 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета. На одной стороне выгравировано «Т1», на другой – «».

На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Таблетки дозировкой 150 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-оранжевого цвета. На одной стороне выгравировано «Т2», на другой - «».

На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Таблетки дозировкой 200 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой светло-оранжевого цвета с коричневым оттенком. На одной стороне выгравировано «ТЗ», на другой - «». На поперечном разрезе ядро белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Трамал 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. Для лечения необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата. При длительном лечении хронического болевого синдрома необходимо придерживаться выбранного графика приема препарата.

Взрослые

Препарат Трамал ретард назначают взрослым по 1 таблетке 100 мг дважды в сутки, утром и вечером. Если обезболивающий эффект недостаточен, то доза может быть повышена до 1 таблетки по 150 мг или 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 трамадола.

Особые группы пациентов

Лица 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 в назначении препарата в соответствии с особенностями 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 Трамал 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 Трамал ретард, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, не применяется у детей и подростков в возрасте от 0 до 14 лет в данной лекарственной форме. 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.

Цели лечения и прекращение приема

Перед началом лечения препаратом Трамал ретард необходимо согласовать с пациентом стратегию лечения, включая его продолжительность и цели, а также план окончания лечения в соответствии с рекомендациями по контролю боли. Во время лечения врачу следует часто контактировать с пациентом для оценки необходимости продолжения лечения, рассмотрения возможности прекращения лечения и корректировки доз при необходимости. Если у пациента больше нет необходимости в терапии трамadolом, рекомендуется постепенно снижать дозу, чтобы предотвратить развитие, симптомов отмены. При отсутствии надлежащего контроля боли следует учитывать возможность развития гипералгезии, привыкания и прогрессирования основного заболевания (см. раздел 4.4).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к трамadolу гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками, опиоидами или другими психотропными средствами;
- одновременное применение трамadolа с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), а также в течение 14 дней после окончания их приема (см. раздел 4.5);
- эпилепсия, не поддающаяся адекватному медикаментозному контролю;
- применение трамadolа в качестве препарата для лечения синдрома «отмены» наркотиков;
- детский возраст до 14 лет;

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Трамал ретард 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 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, трамadol может применяться только по жизненным показаниям (см. раздел 4.4.);
- у пациентов со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимостью лечение трамadolом должно проводиться короткими курсами и под медицинским контролем (см. раздел 4.4.).

У пациентов с опиоидной зависимостью, травмами головы, находящихся в состоянии шока, у пациентов с нарушениями сознания неясной этиологии, нарушениями дыхания или поражением дыхательного центра, повышенным внутричерепным давлением трамadol 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, что может привести к повышению дозы опиоидов, таким образом увеличивая риск угнетения дыхания.

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

Одновременное применение трамадола с бензодиазепинами или другими веществами, подавляющими деятельность ЦНС (в т.ч. небензодиазепиновые снотворные, анксиолитики, транквилизаторы, миорелаксанты, общие анестетики, нейролептики, другие опиоиды, алкоголь), может усилить седативное действие, угнетение дыхания, вплоть до комы и смерти. В связи с этим 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. 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, 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).

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

Сообщалось о серотониновом синдроме, потенциально опасном для жизни состоянии, у пациентов, получавших трамадол в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами или только трамадол (см. разделы 4.5, 4.8, 4.9).

Если сопутствующее лечение другими серотонинергическими лекарственными средствами клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно в начале 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 обычно приводит к быстрому улучшению состояния пациента.

Лекарственная зависимость и возможное злоупотребление

При многократном приеме таких опиоидов, как трамадол, возможно развитие привыкания, физической и психической зависимости, а также расстройства, связанного с употреблением опиоидов (РУО). Длительное применение трамадола может привести к расстройству, связанному с употреблением опиоидов (РУО). Чем больше доза и длительность приема, тем выше риск развития РУО. Злоупотребление или намеренно неправильное использование трамадола может привести к передозировке и/или смерти. Риск развития РУО увеличивается у пациентов с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (в том числе расстройства, связанные с употреблением алкоголя) в личном или семейном анамнезе (родители или братья и сестры), у курильщиков или у пациентов с другими психическими расстройствами в анамнезе (например, тяжелой депрессией, тревожными расстройствами и расстройствами личности).

Перед началом и во время лечения препаратом Трамал ретард следует согласовать с пациентом цели лечения и план прекращения приема препарата (см. раздел 4.2). Перед началом и во время лечения пациента следует проинформировать о рисках и симптомах РУО. Следует рекомендовать пациентам обращаться к лечащему врачу при проявлении этих признаков.

Следует контролировать проявление у пациентов признаков активного обращения за препаратами (например, преждевременного обращения за повторным рецептом). Такой контроль включает анализ одновременно принимаемых опиоидов и психоактивных препаратов (например, бензодиазепинов). Пациентам с признаками и симптомами РУО следует рассмотреть возможность консультации с наркологом.

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.

Синдром «отмены»

Если пациент больше не нуждается в терапии трамаделом, 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 то же 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 распространённости пациентов со «сверхбыстрым» метаболизмом в различных популяциях:

Популяция	Распространённость, %
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.

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.

Надпочечниковая недостаточность

Применение трамадола может привести к риску развития надпочечниковой недостаточности и риску снижения уровня половых гормонов при длительном применении препарата.

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, сильную боль в животе, тошноту и рвоту, снижение артериального давления, сильную усталость, снижение аппетита и снижение массы тела.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Трамадол 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 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, может усилить нежелательные реакции со стороны ЦНС.

Одновременный прием трамадола с габапентином/прегабалином может привести к угнетению дыхания, артериальной гипотензии, сильному седативному эффекту, коме или смерти.

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 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.

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-норадреналина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов, нейролептиков и других препаратов, понижающих порог судорожной готовности (например, бупропион, миртазапин), таким образом приводя к развитию судорог.

Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, противомигренозные препараты и миртазапин, может привести к развитию серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния (см. разделы 4.4, 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 О-десметилтрамадола. 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.

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

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

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 Трамал ретард необходимо воздерживаться от управления транспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых 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 развития нежелательных реакций классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

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 метаболизма и питания

Редко: изменения 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 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, парестезии, звон в ушах и другие крайне редкие симптомы со стороны ЦНС (замешательство, галлюцинации, деперсонализацию, дереализацию, паранойю).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение.

Часто: головная боль, сонливость.

Редко: расстройства речи, парестезии, тремор, эпилептиформные припадки, непроизвольные мышечные сокращения, нарушения координации, обморок.

Эпилептиформные припадки возможны после применения высоких доз трамадола 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 препарата 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 препарата 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 центральную нервную систему (ЦНС), возможно угнетение дыхания.

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

Частота неизвестна: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: запор, сухость во рту, рвота.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В отдельных случаях отмечалось повышение активности ферментов печени, по времени совпадавшее с терапией трамadolом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: потливость.

Нечасто: кожные реакции (например, зуд, эритема, крапивница).

Нарушения со стороны мышечной, костной 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.

Лекарственная зависимость

Многократное применение трамадола, даже в терапевтических дозах, может привести к развитию лекарственной зависимости. Риск развития лекарственной зависимости может варьироваться в зависимости от индивидуальных факторов риска пациента, дозы и продолжительности лечения препаратами, содержащими опиоиды (см. раздел 4.4.).

Сообщения 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.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. Сообщалось также о развитии серотонинового синдрома.

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 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

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.

Фармакодинамические эффекты

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

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 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 препарата Трамал ретард таблетки по 100 мг, максимальная концентрация (C_{max}) трамадола в плазме крови 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.

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.

В печени метаболизируется путем N- и O-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Только O-десметилтрамадол обладает фармакологической активностью. Существуют значительные индивидуальные различия в концентрации других метаболитов. В моче обнаружены 11 метаболитов трамадола.

Элиминация

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.

Линейность

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов старше 75 лет период полувыведения может быть увеличен в 1,4 раза.

Печеночная недостаточность

При циррозе печени $T_{1/2}$ может быть увеличен до $13,3 \pm 4,9$ ч (трамадол), $18,5 \pm 9,4$ ч (О-десметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 ч и 36 ч соответственно.

Почечная недостаточность

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

Дети и подростки

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

Фармакокинетика трамадола и О-десметилтрамадола у детей до 1 года изучалась, но не была полностью описана. Информация, полученная в ходе исследований, включающих эту возрастную группу, указывает на то, что скорость образования О-десметилтрамадола при участии изофермента CYP2D6 у новорожденных непрерывно повышается; предполагается, что характерный для взрослых уровень активности изофермента CYP2D6 достигается примерно в возрасте 1 года. Кроме того, незрелость систем глюкуронирования и функции почек может привести к замедлению выведения и накоплению О-десметилтрамадола у детей в возрасте до одного года.

5.3. Данные доклинической безопасности

При многократном пероральном и парентеральном введении трамадола в течение 6–26 недель крысам и собакам, а также при пероральном введении в течение 12 месяцев собакам гематологические, клинико-химические и гистологические исследования не выявили каких-либо изменений, вызванных действующим веществом. Явления со стороны центральной нервной системы возникали только после приема доз, значительно превышающих терапевтический диапазон: беспокойство, слюнотечение, судороги и снижение набора веса. Крысы и собаки переносили пероральные дозы 20 мг/кг и 10 мг/кг массы тела соответственно, а собаки – ректальные дозы 20 мг/кг массы тела без каких-либо реакций.

У крыс дозы трамадола от 50 мг/кг/сутки и выше вызывали токсические эффекты у самок и повышали неонатальную смертность. У потомства наблюдались задержки в развитии в виде нарушений окостенения и задержки открытия влагалища и глаз. Влияние на фертильность у самцов и самок отмечено не было. У кроликов токсические эффекты у самок наблюдались при дозах от 125 мг/кг и выше, а у потомства – костные аномалии.

В некоторых исследованиях *in vitro* были обнаружены мутагенные эффекты. *In-vivo* исследования таких эффектов не показали. Согласно имеющимся на данный момент данным, трамадол можно классифицировать как немутагенное вещество.

Исследования онкогенного воздействия трамадола гидрохлорида проводились на крысах и мышах. Исследование на крысах не выявило никаких признаков связанного с веществом

увеличения частоты развития опухолей. В исследовании на мышах наблюдалось увеличение частоты развития аденомы печени у самцов (дозозависимое, незначительное увеличение при дозах от 15 мг/кг и выше) и увеличение частоты развития опухолей легких у самок всех групп дозирования (значительное, но не дозозависимое).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Гипромеллоза 100000 мПа•с
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

Оболочка

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

Гипромеллоза 6 мПа•с

Лактозы моногидрат

Макрогол 6000

Пропиленгликоль

Тальк

Титана диоксид

Трамал ретард, 150 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 6 мПа•с

Лактозы моногидрат

Макрогол 6000

Пропиленгликоль

Тальк

Титана диоксид

Краситель хинолиновый желтый (Е 104)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Трамал ретард, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 6 мПа•с

Лактозы моногидрат

Макрогол 6000

Пропиленгликоль

Тальк

Титана диоксид

Краситель хинолиновый желтый (Е 104)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Краситель железа оксид коричневый (Е 172)

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.

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистер из пленки поливинилхлоридной/ поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

ШТАДА Арцнаймиттель АГ

Штадаштрассе 2-18, 61118 Бад-Фильбель

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Нижфарм»

603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88

E-mail: med@nizhpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Препарат подлежит предметно-количественному учету.

Общая характеристика лекарственного препарата Трамал ретард доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC