

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## ТРАМАДОЛУ ГІДРОХЛОРИД (TRAMADOLI HYDROCHLORID)

### **Склад:**

*діюча речовина:* tramadol;

1 мл розчину містить трамадолу гідрохлориду 50 мг;

*допоміжні речовини:* натрію ацетат, тригідрат; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Аналгетики. Опіоїди. Трамадол. Код АТХ N02A X02.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Трамадол - центрально-активний опіоїдний аналгетик. Має змішаний механізм дії. Є неселективним чистим агоністом опіоїдних  $\mu$ -,  $d$ - і  $k$ -рецепторів із максимальною спорідненістю до  $\mu$ -рецепторів. Іншими механізмами, що беруть участь у забезпеченні аналгезивної дії трамадолу, є інгібування зворотного захоплення норадреналіну в нейронах і посилення серотонінергічної відповіді.

Трамадол чинить також протикашльову дію. На відміну від морфіну аналгетичні дози трамадолу у широкому діапазоні не пригнічують дихання. Також слабше гальмується моторика травного тракту. Вплив на серцево-судинну систему зазвичай слабкий. Активність трамадолу оцінюється в діапазоні від 1/10 до 1/6 активності морфіну.

#### *Фармакокінетика.*

Абсорбція при внутрішньом'язовому введенні - 100 %. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові після внутрішньом'язового введення - 45 хвилин. Абсолютна біодоступність - майже 70 %. Зв'язування з білками крові становить приблизно 20 %. Проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єр. 0,1 % препарату проникає у грудне молоко. Метаболізується у печінці. Період напіввиведення - 6 годин. Трамадол та його метаболіти

виводяться нирками (25-35 %) у незміненому вигляді. Приблизно 7 % виводиться за допомогою гемодіалізу.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування помірною та сильною болем.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до трамадолу або до інших компонентів препарату. Гостра алкогольна інтоксикація; гостре отруєння снодійними, аналгетичними, опіоїдними або психотропними препаратами; тяжка печінкова/ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв); одночасне застосування інгібіторів MAO (та 2 тижні після їх відміни); епілепсія, що не контролюється лікуванням; синдром відміни наркотиків.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне терапевтичне застосування трамадолу і серотонінергічних лікарських засобів, таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІНЗІ), інгібітори моноаміноксидази (MAO) (див. розділ «Протипоказання»), трициклічні антидепресанти і міртазапін, може спричинити серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Трамадол, розчин для ін'єкцій, не можна застосовувати разом з інгібіторами MAO. У пацієнтів, які отримують інгібітори MAO впродовж 14 днів до застосування опіоїдного петидину, спостерігалися реакції, що загрожують життю, реакції, які впливають на центральну нервову, дихальну та серцево-судинну системи. Не можна виключити аналогічної взаємодії з інгібіторами MAO при застосуванні трамадолу.

Одночасне застосування трамадолу і лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), включаючи алкоголь, можуть посилити їх дію на ЦНС.

Результати фармакокінетичних досліджень показали, що супутнє або попереднє застосування циметидину (інгібітора ферменту) навряд чи призводить до клінічно значущої взаємодії. Одночасне або попереднє застосування карбамазепіну (індуктора ферментів) може знижувати аналгетичний ефект і скоротити тривалість дії препарату.

Не рекомендується комбінація змішаних агоністів/антагоністів (наприклад, бупренорфіну, налбуфіну, пентазоцину) і трамадолу, оскільки при такому сполученні, теоретично, знеболювальний ефект чистого агоніста може бути ослабленим.

Трамадол може спричинити судоми і посилити ризик розвитку судом при одночасному застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, трициклічних антидепресантів, нейролептиків та інших лікарських засобів, що знижують судомний поріг.

Є окремі повідомлення про розвиток серотонінового синдрому при комбінованому застосуванні трамадолу з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, наприклад, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або інгібіторами MAO. Ознаками серотонінового синдрому можуть бути: сплутаність свідомості, збудження, гарячка, підвищена пітливість, атаксія, міоклонус, діарея. Відміна серотонінергічних препаратів зазвичай призводить до швидкого покращення стану здоров'я. Лікування залежить від характеру і тяжкості симптомів.

Слід з обережністю застосовувати трамадол із похідними кумарину (наприклад, із варфарином), оскільки є повідомлення про збільшення INR (MHB) із сильною кровотечею і крововиливами у деяких хворих.

Препарати, що інгібують CYP3A4, у тому числі кетоконазол і еритроміцин, можуть пригнічувати метаболізм трамадолу (N-деметильовання) і його активного O-деметильованого метаболіту. Клінічна значимість такої взаємодії не вивчена. Хінідин підвищує концентрацію у плазмі крові трамадолу і знижує концентрацію M<sub>1</sub> метаболіту за рахунок конкурентного інгібування ізоензиму CYP1D6.

У невеликій кількості досліджень показано, що перед- або післяопераційне застосування селективних антагоністів 5HT<sub>3</sub> серотонінових рецепторів (ондансетрону) збільшує потребу в трамадолі для хворих із післяопераційним болем.

Швидкість всмоктування може бути збільшена при застосуванні метоклопраміду або домперидону і знижена при застосуванні холестираміну.

### ***Особливості застосування.***

Трамадолу гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, з обережністю слід застосовувати при опіоїдній залежності, черепно-мозковій травмі, шоку, при порушенні свідомості невідомого походження, порушенні функції дихання, підвищенні внутрішньочерепного тиску.

З особливою обережністю трамадол застосовувати хворим, чутливим до опіатів.

У пацієнтів із пригніченням дихання або при сумісному застосуванні депресантів ЦНС, або якщо максимальна рекомендована добова доза значно перевищена, препарат призначати з обережністю, оскільки можливе виникнення пригнічення дихання.

Судоми були зареєстровані у пацієнтів, які отримували трамадол у рекомендованому дозуванні. Ризик може збільшуватися при застосуванні дози, що перевищує рекомендовану максимальну добову дозу (400 мг). При сумісному застосуванні лікарських засобів, які знижують судомний поріг, трамадол може збільшити ризик епілептичних нападів. У пацієнтів, хворих на епілепсію або схильних до епілептичних нападів, розчин для ін'єкцій Трамадолу гідрохлорид слід застосовувати тільки за життєвими показаннями.

Може виникнути толерантність, психічна та фізична залежність, особливо після тривалого застосування. У пацієнтів, схильних до зловживання лікарськими засобами або схильних до виникнення залежності, лікування трамадолом слід проводити тільки впродовж короткого періоду і під суворим наглядом лікаря.

Коли пацієнт більше не потребує терапії трамадолом, доцільно поступово зменшувати дозу, щоб запобігти появі симптомів абстиненції.

Трамадол не придатний для замісної терапії опіоїдозалежних пацієнтів. Незважаючи на те, що трамадол є опіоїдним агоністом, він не може пригнічувати симптоми відміни морфіну.

#### *CYP2D6 метаболізм*

Трамадол метаболізується ферментом печінки CYP2D6. Якщо у пацієнта є дефіцит цього ферменту або він повністю відсутній, адекватний знеболюючий ефект може бути не отриманий. Розрахунки показують, що до 7 % представників Європеїдної раси може мати цей дефіцит. Однак, якщо пацієнт є ультрашвидким метаболізатором, існує ризик розвитку побічних ефектів опіоїдної токсичності навіть при звичайних дозах.

Загальні симптоми опіоїдної токсичності включають сплутаність свідомості, сонливість, поверхневе дихання, звуження зіниць, нудоту, блювання, запор і відсутність апетиту. У тяжких випадках це може включати симптоми пригнічення кровообігу та дихання, які можуть бути небезпечними для життя і в дуже рідких випадках закінчуватися летально. Оцінки поширеності ультрашвидких метаболізаторів у різних популяціях наведені нижче:

Населення	Поширеність %
Африканське/ефіопське	29 %
Афроамериканське	3,4-6,5 %
Азіатське	1,2-2 %
Європеїдне	3,6-6,5 %
Грецьке	6 %
Угорське	1,9 %
Північноєвропейське	1-2 %

#### *Порушення дихання, пов'язані зі сном.*

Опіоїди можуть спричиняти розлади дихання, пов'язані зі сном, включаючи центральне апное сну (ЦАС) та гіпоксемію, пов'язану зі сном. Вживання опіоїдів збільшує ризик розвитку ЦАС залежно від дози. Для пацієнтів, які страждають на ЦАС, потрібно розглянути можливість зменшення загальної дози опіоїдів.

#### *Наднирковозалозна недостатність.*

Опіоїдні анальгетики можуть іноді викликати оборотну недостатність надниркових залоз, що вимагає моніторингу та замісної терапії глюкокортикоїдами. Симптоми гострої або хронічної надниркової недостатності можуть включати сильний біль у животі, нудоту та блювоту, зниження тиску, сильну втому, зниження апетиту та втрату ваги.

#### *Серотоніновий синдром*

Повідомлялося про серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан, у пацієнтів, які отримували трамадол у комбінації з іншими серотонінергічними лікарськими

засобами або лише трамадолом (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції» і «Передозування»).

Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними лікарськими засобами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та під час збільшення дози.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну нестабільність, нервово-м'язові порушення та шлунково-кишкові симптоми.

При підозрі на серотоніновий синдром слід розглянути можливість зменшення дози або припинення терапії залежно від тяжкості симптомів. Відміна серотонінергічних лікарських засобів зазвичай сприяє швидкому поліпшенню стану.

#### *Післяопераційне застосування у дітей*

В опублікованій літературі були повідомлення, що застосування трамадолу у дітей у післяопераційному періоді після тонзилектомії та/або аденоїдектомії при обструктивному апное уві сні призводило до рідкісних, але небезпечних для життя побічних реакцій. Необхідно проявляти надзвичайну обережність при введенні трамадолу дітям для післяопераційного знеболювання. Введення повинне супроводжуватися ретельним моніторингом симптомів опіоїдної токсичності, включаючи пригнічення дихання.

#### *Діти із порушеннями функції дихання*

Трамадол не рекомендується застосовувати у дітей, в яких може бути порушена дихальна функція, включаючи нервово-м'язові розлади, тяжкі серцеві або респіраторні захворювання, інфекції верхніх дихальних шляхів або легенів, множинні травми або великі хірургічні процедури. Ці фактори можуть погіршити симптоми опіоїдної токсичності.

Під час лікування Трамадолу гідрохлоридом не слід вживати алкоголь.

Розчин для ін'єкцій Трамадолу гідрохлорид містить менше 1 ммоль (23 мг/дозу) натрію, тобто практично вільний від натрію.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

##### *Вагітність.*

Дослідження на тваринах показали, що дуже високі дози трамадолу впливають на розвиток органів, ріст кісток та на летальність новонароджених. Тератогенний ефект не спостерігався. Трамадол проходить через плацентарний бар'єр. Дані щодо безпеки застосування трамадолу у період вагітності відсутні, тому вагітним не можна застосовувати Трамадолу гідрохлорид.

Трамадол, що застосовується до або під час пологів, не впливає на скоротливість матки. Він може спричинити зміну частоти дихання новонародженого, зазвичай клінічно незначущу. Тривале застосування трамадолу у період вагітності може призвести до абстинентного синдрому у новонародженого.

##### *Годування груддю.*

Приблизно 0,1 % материнської дози трамадолу екскретується у грудне молоко. В ранньому післяпологовому періоді при застосуванні породіллю добової дози трамадолу (до 400 мг) доза трамадолу, яку отримує немовля при грудному годуванні, у середньому відповідає приблизно 3 % від материнської дози. З цієї причини трамадол не слід застосовувати під час лактації, в іншому випадку грудне вигодовування слід припинити під час лікування трамадалом. Зазвичай немає необхідності у припиненні грудного вигодовування після одноразового прийому препарату.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Під час лікування необхідно утримуватися від керування автотранспортом або іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

### **Спосіб застосування та дози.**

Дози і тривалість лікування встановлює лікар індивідуально з урахуванням інтенсивності больового синдрому.

*Дорослі і діти віком від 14 років:*

Дози	Одноразова доза	Максимальна добова доза
Трамадолу гідрохлорид (розчин для ін'єкцій по 50 мг)	50-100 мг кожні 4-6 годин (1-2 ампули)	400 мг (до 8 ампул)

Якщо після застосування разової дози трамадолу 50 мг полегшення болю не настає впродовж 30-60 хвилин, можна призначити другу разову дозу 50 мг.

При сильному болю може знадобитися більш висока початкова доза Трамадолу гідрохлориду (100 мг). Залежно від інтенсивності болю тривалість дії становить 4-8 годин. У ранньому післяопераційному періоді у разі необхідності для додаткового знеболення можуть знадобитися більш високі дози.

Добова доза не має перевищувати дозу, яка зазвичай застосовується. Для усунення болю зазвичай слід призначати найменшу ефективну дозу. Добову дозу 400 мг трамадолу не слід перевищувати, за винятком специфічних клінічних обставин (наприклад, біль при раку або тяжкий післяопераційний біль).

*Діти.*

Дітям віком від 1 до 14 років призначати 1-2 мг трамадолу гідрохлориду на 1 кг маси тіла у вигляді одноразової дози. Слід вибирати найменшу ефективну дозу трамадолу. Добова доза -

4–8 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза трамадолу – 8 мг/кг маси тіла або 400 мг трамадолу.

Трамадолу гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, розводити водою для ін'єкцій.

Нижче наведені концентрації, досягнуті при розведенні водою для ін'єкцій.

Розрахунок повної дози трамадолу гідрохлориду (мг): маса тіла (кг) × доза (мг/кг).

Розрахунок об'єму (мл) розведеного розчину для введення: розподілити цілу дозу (мг) на відповідну концентрацію розведеного розчину (мг/мл):

Трамадолу гідрохлорид 50 мг розчину для ін'єкцій добутий розчинник	Концентрація розведеного розчину для ін'єкцій (мг трамадолу гідрохлориду/мл)
1 мл 1 мл	25 мг/мл
1 мл 2 мл	16,7 мг/мл
1 мл 3 мл	12,5 мг/мл
1 мл 4 мл	10 мг/мл
1 мл 5 мл	8,3 мг/мл
1 мл 6 мл	7,1 мг/мл
1 мл 7 мл	6,3 мг/мл
1 мл 8 мл	5,6 мг/мл
1 мл 9 мл	5 мг/мл

Приклад: для дитини масою тіла 45 кг слід призначати дозу 1,5 мг трамадолу гідрохлориду на 1 кг маси тіла. Для цього необхідно 67,5 мг трамадолу гідрохлориду. 2 мл Трамадолу гідрохлориду 50 мг, розчин для ін'єкцій (еквівалентно 2 ампулам), розводити 4 мл води для ін'єкцій. Це дає концентрацію 16,7 мг трамадолу гідрохлориду на 1 мл. Потім вводити 4 мл розчину (приблизно 67 мг трамадолу гідрохлориду). Залишки розчину утилізувати.

*Пацієнти літнього віку.*

Пацієнтам літнього віку (до 75 років), які не мають клінічно вираженої печінкової або ниркової недостатності, коригування дози зазвичай не потребується.

*Печінкова та ниркова недостатність/діаліз.*

У хворих із порушеннями функції печінки та/або нирок легкого та помірного ступеня виведення трамадолу уповільнене. Таким хворим у разі необхідності слід збільшувати міждозовий інтервал відповідно до потреби хворого.

*Примітка.* Слід застосовувати тільки рекомендовані низькі дози препарату. При лікуванні хронічного болю Трамадолу гідрохлорид слід призначати відповідно до встановленого режиму.

Розчин для ін'єкцій вводити повільно, тобто 1 мл розчину для ін'єкцій Трамадолу гідрохлориду (еквівалентно 50 мг трамадолу гідрохлориду) за хвилину або розводити у розчині для інфузій і вводити у вигляді інфузій.

### *Тривалість лікування.*

Не застосовувати Трамадолу гідрохлорид довше, ніж рекомендовано. Якщо залежно від характеру і тяжкості захворювання необхідне тривале знеболення трамадолом, слід регулярно і ретельно контролювати стан хворого (якщо потрібно, то з перервою у терапії) для визначення необхідності подальшого лікування.

### *Діти.*

Не застосовувати дітям віком до 1 року.

### **Передозування.**

*Симптоми:* специфічний міоз, блювання, серцево-судинний колапс, порушення свідомості аж до коми, судоми і пригнічення дихання аж до зупинки дихання. Також повідомлялося про серотоніновий синдром.

*Лікування.* Слід вжити загальні заходи першої допомоги. Забезпечити прохідність дихальних шляхів (можлива аспірація), підтримка дихання і кровообігу залежно від симптомів. Антидотом при пригніченні дихання є налоксон. У дослідженнях на тваринах виявилось, що налоксон не впливає на судоми, тому слід вводити внутрішньовенно діазепам.

Трамадол тільки у мінімальній кількості виводиться із сироватки крові шляхом гемодіалізу або гемофільтрації. Тому лікування гострого передозування трамадолом за допомогою гемодіалізу або гемофільтрації недостатньо для усунення інтоксикації.

### **Побічні реакції.**

Найчастішими побічними реакціями при застосуванні трамадолу гідрохлориду є нудота та запаморочення.

*З боку психіки:* галюцинації, судоми, розлади сну, тривожність, нічні жахи. Після застосування трамадолу можуть мати місце різні побічні ефекти (залежно від особливостей пацієнта і тривалості лікування). До таких реакцій належать: зміна настрою (зазвичай ейфорія, іноді - дисфорія), зміна активності (зазвичай зниження, іноді - підвищення), зміна когнітивних функцій і сприйняття (наприклад, процес прийняття рішення, розлади сприйняття). Може виникнути залежність.

*З боку нервової системи:* запаморочення, головний біль, затьмарення свідомості, зміна апетиту, парестезії, тремор, пригнічення дихання, епілептиформні напади, мимовільне посмикування м'язів, порушення координації, синкопе, безсоння, сонливість, порушення мовлення, серотоніновий синдром.

Якщо рекомендовані дози значно перевищені, а також одночасно застосовуються інші депресанти центральної дії, можливе виникнення пригнічення дихання. Епілептиформні напади виникають в основному після застосування високих доз трамадолу або при сумісному застосуванні лікарських засобів, що знижують судомний поріг.



*З боку органів зору:* затуманення зору, мідріаз.

*З боку серцево-судинної системи:* вплив на серцево-судинну регуляцію (прискорене серцебиття, тахікардія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія або серцево-судинний колапс). Ці небажані ефекти можуть проявитися особливо при внутрішньовенному введенні та в ослаблених пацієнтів.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* задишка. Були повідомлення про виникнення астми, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлений. Гикавка.

*З боку травної системи:* нудота, блювання, запор, сухість у роті, позиви до блювання, подразнення травного тракту (наприклад, відчуття тяжкості у шлунку, метеоризм), діарея.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня ферментів печінки, що у часі збігалися з терапією трамаadolом.

*З боку шкіри:* підвищена пітливість, шкірні реакції (у тому числі висипання, свербіж, еритема, кропив'янка).

*З боку кістково-м'язової системи:* рухова слабкість.

*З боку сечовидільної системи:* розлади сечовипускання (утруднене сечовипускання, дизурія та затримка сечі).

*Загальні порушення:* втомлюваність, алергічні реакції (дистонія, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк, охриплість голосу), анафілаксія, порушення смаку, слабкість, загальмованість, зниження швидкості реакцій, порушення менструального циклу.

Можливе виникнення абстинентного синдрому аналогічного такому, як при застосуванні інших опіоїдів. Ці симптоми включають: збудження, тривожність, нервозність, порушення сну, гіперкінезію, тремор і розлади з боку травної системи. Інші симптоми спостерігаються у рідких випадках після відміни трамадолу, включаючи напади болю, тяжкий стан тривоги, галюцинації, парестезії, шум у вухах, незвичні симптоми з боку ЦНС (сплутаність свідомості, манія, деперсоналізація, розлади сприйняття оточуючого середовища, параноя).

**Термін придатності.** 4 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 2 мл в ампулі; по 10 ампул у пачці. По 2 мл в ампулі; по 5 ампул у блістері; по 2 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.