

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАМАДОЛ АВЕКСИМА

Регистрационный номер: ЛП-005711

Торговое наименование препарата: ТРАМАДОЛ АВЕКСИМА

Международное непатентованное наименование: Трамадол

Химическое наименование: транс-(±)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил) циклогексанол гидрохлорид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

действующее вещество: трамадола гидрохлорид 50,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 28,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 20,0 мг, кремния диоксид коллоидный 2,0 мг, магния стеарат 5,0 мг;

оболочка капсулы: корпус: титана диоксид (Е 171) – 2%, желатин – до 100%; крышечка: титана диоксид (Е 171) – 2%, желатин – до 100%.

Описание

Твердые желатиновые капсулы размера №4, непрозрачные, корпус и крышечка белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее средство со смешанным механизмом действия.

Относится к Списку сильнодействующих веществ.

Код АТХ: [N02AX02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Трамадол – опиоидный анальгетик, обладающий центральным механизмом действия. Является неселективным полным агонистом μ -, σ - и κ -опиоидных рецепторов с большим

сродством к μ -рецепторам. Другими механизмами действия трамадола, усиливающими его анальгезирующее действие, являются подавление обратного захвата норадреналина нейронами и усиление высвобождения серотонина. Трамадол обладает противокашлевым действием. В отличие от морфина, в терапевтических дозах не угнетает дыхание и практически не влияет на моторику кишечника. Влияние на сердечно-сосудистую систему выражено слабо. Анальгезирующий потенциал трамадола составляет 1/10 - 1/6 от активности морфина.

Фармакокинетика

После приема капсул внутрь абсорбция составляет около 90%. Средняя абсолютная биодоступность составляет около 70% независимо от приема пищи. Снижение биодоступности до 70% обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень. Максимальная концентрация трамадола в плазме крови определяется через 2 ч после приема внутрь. Объем распределения – 209 л. Связывание с белками плазмы крови составляет около 20%. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Незначительные количества трамадола и его *O*-деметилированного производного (0,1% и 0,02%, соответственно, от принятой дозы) накапливаются в грудном молоке. В печени метаболизируется путем *N*- и *O*-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Выявлено 11 метаболитов трамадола, из которых только моно-*O*-десметилтрамадол обладает фармакологической активностью. Трамадол и его метаболиты выводятся почками (25-35% в неизменном виде), средний кумулятивный показатель почечного выведения – 90%. Период полувыведения трамадола ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6 ч независимо от пути введения. У пациентов старше 75 лет $T_{1/2}$ может быть увеличен в 1,4 раза; у пациентов с циррозом печени - до $13,3 \pm 4,9$ ч (трамадол), $18,5 \pm 9,4$ ч (моно-*O*-десметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 ч и 36 ч соответственно; у пациентов с почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) менее 5 мл/мин) - $11 \pm 3,2$ ч (трамадол), $16,9 \pm 3$ ч (моно-*O*-десметилтрамадол), в тяжелых случаях – 19,5 ч и 43,2 ч соответственно.

Линейный профиль фармакокинетики сохраняется при применении терапевтических доз. Концентрация трамадола в плазме крови и его анальгетический эффект являются дозозависимыми, но могут варьироваться в индивидуальных случаях. Эффективная концентрация трамадола в сыворотке крови обычно составляет 100-300 нг/мл.

Ингибирование изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2D6), вовлеченных в биотрансформацию трамадола, может оказывать влияние на концентрацию трамадола и его активных метаболитов в плазме крови. До настоящего времени клинически значимых взаимодействий описано не было.

Около 7% выводится с помощью гемодиализа.

Показания для применения

Болевой синдром средней и высокой интенсивности различной этиологии (например, боли у онкологических больных, травмы, послеоперационный период).

Противопоказания для применения

- гиперчувствительность к трамадолу или любому из компонентов препарата;
- острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками, опиоидами или другими психотропными средствами;
- одновременное применение трамадола с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), а также в течение 14 дней после окончания их приема;
- эпилепсия, не поддающаяся адекватному медикаментозному контролю;
- применение трамадола в качестве препарата для лечения синдрома «отмены» наркотиков;
- тяжелая почечная недостаточность (КК < 10 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- прием во время беременности. Во время кормления грудью препарат может быть назначен только по жизненным показаниям. В случае однократного приема препарата нет необходимости в прерывании кормления грудью;
- назначение препарата детям до 14 лет.

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;
- препарат следует применять с осторожностью 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 курсами и под медицинским контролем (см. «Особые указания»).

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

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. Данные исследований у животных продемонстрировали токсическое действие на репродуктивную систему, тератогенных эффектов выявлено не было. Длительное применение трамадола при беременности может привести к развитию симптомов «отмены» у новорожденного.

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

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

Способ применения и дозы

Препарат трамадол применяется по назначению врача, режим дозирования подбирается индивидуально в зависимости от выраженности болевого синдрома и чувствительности пациента.

При лечении всегда необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата.

При лечении хронического болевого синдрома следует придерживаться определенного графика приема препарата.

При отсутствии иных назначений трамадол следует применять в следующих дозах:

Взрослые и подростки старше 14 лет (более 25 кг) - разовая доза составляет 50 мг (1 капсула) трамадола. В случае недостаточности обезболивающего эффекта через 30-60 минут можно принять 50 мг повторно. При интенсивных болях рекомендуемая разовая доза - 100 мг (2 капсулы).

В зависимости от интенсивности болевого синдрома, анальгетическое действие обычно сохраняется в течение 4-6 часов. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не вскрывая, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи.

Суточная доза трамадола не должна превышать 400 мг (8 капсул).

Для лечения боли при онкологических заболеваниях и выраженной боли в послеоперационном периоде возможно кратковременное назначение более высоких доз препарата.

У пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) в связи с возможностью замедленного выведения трамадола, интервал между приемами препарата может быть увеличен в соответствии с индивидуальными особенностями пациента.

У пациентов с заболеваниями почек и печени трамадол может действовать дольше. При КК < 30 мл/мин и у пациентов с печеночной недостаточностью необходим 12 ч интервал между приемом очередных доз препарата. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 10 мл/мин) и тяжелой печеночной недостаточностью не следует применять трамадол.

Продолжительность терапии

Не следует применять препарат трамадол дольше срока, оправданного с терапевтической точки зрения. При длительном применении трамадола, обусловленном интенсивностью или этиологией болевого синдрома, необходим периодический контроль (если необходимо с перерывами в приеме препарата) для определения необходимости дальнейшей терапии и оптимизации доз.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой следующим образом:

очень часто: > 1/10; часто: > 1/100 < 1/10; нечасто: > 1/1000 < 1/100; редко: > 1/10 000 < 1/1000; очень редко: < 1/10 000; частота неизвестна: по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

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

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

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

Редко: брадикардия, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Редко: изменения аппетита.

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

Редко: угнетение дыхания, одышка.

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

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

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головокружение.

Часто: головная боль, сонливость.

Редко: расстройства речи, 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.

Нарушения со стороны психики:

Редко: галлюцинации, спутанность сознания, нарушения сна, тревога, делирий и ночные кошмары. После применения трамадола возможны различные редко наблюдаемые нежелательные реакции со стороны психики (в зависимости от личностных особенностей больного и продолжительности лечения). Эти побочные действия включают изменения 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.

Нарушения со стороны органа зрения:

Редко: миоз, мидриаз, затуманенное зрение.

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 кожи и подкожных тканей:

Часто: потливость.

Нечасто: зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Редко: мышечная слабость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Частота неизвестна: в отдельных случаях отмечалось повышение активности ферментов печени, по времени совпадавшее с терапией трамадолом.

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи).

Нарушения со стороны иммунной системы:

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: утомляемость.

Редко: возможные симптомы «отмены» аналогичные симптомам «отмены» опиоидов: агитация, тревога, нервозность, нарушение 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, деперсонализация, дереализация, паранойя).

Если возникли указанные в инструкции побочные эффекты, или замечены другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Возможные симптомы: миоз, рвота, коллапс, расстройства сознания вплоть до комы, судороги, угнетение дыхательного центра вплоть до апноэ.

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 пациент должен находиться под наблюдением врача, лечение – симптоматическое. При передозировке препарата в лекарственных формах для приема внутрь необходимо проведение промывания желудка и прием активированного угля.

Гемодиализ и гемофильтрация малоэффективны, при гемодиализе выводится всего лишь 7% трамадола. При острой интоксикации препаратом трамадол использование только гемодиализа и гемофильтрации - недостаточно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 ЦНС, 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 побочные реакции со стороны ЦНС.

Совместное применение с *налтрексоном* может уменьшать анальгетический эффект трамадола. При необходимости доза трамадола может быть увеличена.

Отмечено, что при одновременном или предшествующем применении *циметидина* (ингибитора микросомальных ферментов печени) клинически значимые взаимодействия маловероятны.

Индукторы микросомальных ферментов печени (в том числе карбамазепин, барбитураты) могут снизить выраженность анальгезирующего эффекта и длительность действия трамадола, повышают риск развития судорог. Длительное применение опиоидных анальгетиков и барбитуратов стимулирует развитие перекрестной толерантности.

Налоксон устраняет эффекты наркотических анальгетиков, в том числе ослабляет угнетение дыхания и снижает анальгезию.

Хинидин повышает концентрацию трамадола в плазме крови и снижает содержание метаболита трамадола (моно-О-десметилтрамадола) за счет конкурентного ингибирования изофермента CYP2D6.

Другие *ингибиторы изофермента CYP3A4* (кетоконазол и эритромицин) могут замедлять метаболизм трамадола (N-деметилование) и активного О-десметилтрамадола.

Ингибиторы изофермента CYP2D6 (такие как флуоксетин, пароксетин и amitриптилин) снижают метаболизм трамадола.

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

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

При одновременном применении трамадола и *производных кумарина (варфарин)* необходимо осуществлять тщательное наблюдение за пациентами, так как у некоторых из них отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) с развитием кровотечений и подкожных кровоизлияний.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин, сертралин), некоторые антидепрессанты и лекарственные средства, снижающие аппетит, трициклические антидепрессанты, другие трициклические соединения (например, прометазин), противомигренозные лекарственные средства (триптаны), наркотические анальгетики, ингибиторы МАО, нейролептиков и другие лекарственные средства, снижающие порог судорожной готовности (например, бупропион, миртазамин), повышают риск развития судорог и могут вызывать серотониновый синдром (спутанность сознания, возбуждение, лихорадка, повышенное потоотделение, атаксия, гиперрефлексия, миоклонические судороги и диарея. Отмена серотонинергических препаратов вызывает быстрое исчезновение симптомов. Необходимая терапия определяется клинической картиной и выраженностью симптомов.

Особые указания

Трамадол имеет низкий потенциал развития лекарственной зависимости. Однако при длительном применении возможно развитие привыкания, физическая и психическая зависимость. У пациентов, склонных к злоупотреблению лекарственными препаратами, либо к развитию лекарственной зависимости, лечение препаратом трамадол должно проводиться только короткими курсами и под медицинским наблюдением.

При резком прекращении приема препарата не исключено развитие синдрома «отмены». При применении терапевтических доз синдром «отмены» развивается с частотой 1/8000. Сообщения о развитии зависимости и злоупотреблении встречались с меньшей частотой.

С увеличенными интервалами времени применяют препарат трамадол у пациентов пожилого возраста. Под тщательным врачебным наблюдением и в уменьшенных дозах следует применять трамадол на фоне действия средств для наркоза, снотворных и психотропных средств. Запрещается употреблять алкоголь при лечении.

У пациентов с опиоидной зависимостью, травмами головы, шоком, предрасположенных к развитию судорог, у пациентов с нарушениями сознания неясной этиологии, нарушениями дыхания или поражением дыхательного центра, повышением внутричерепного давления, почечной и печеночной недостаточностью трамадол должен применяться с особой осторожностью.

Препарат не рекомендуется назначать пациентам при тяжелой непереносимости опиоидов аллергического и неаллергического генеза.

Следует внимательно относиться к пациентам с угнетением внимания в анамнезе при применении трамадола или при совместном применении лекарственных средств, угнетающих ЦНС, так как в этих случаях нельзя исключить риск развития угнетения дыхания. При применении терапевтических доз трамадола о случаях развития угнетения дыхания сообщалось не часто.

Не применяют для лечения синдрома «отмены» наркотических веществ.

Отмечались случаи судорог у пациентов, принимающих трамадол в рекомендованных дозах. Риск развития судорог может увеличиваться при превышении рекомендуемой суточной дозы препарата (400 мг).

Прием трамадола может повышать риск развития судорог у пациентов, принимающих препараты, снижающие судорожный порог. Больные с эпилепсией и пациенты, подверженные развитию судорог, должны принимать трамадол только по жизненным показаниям.

Трамадол не применим в качестве средства заместительной терапии у пациентов с опиоидной зависимостью. Несмотря на то, что трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, он не может подавлять симптомы «отмены» морфина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Даже в рекомендуемых дозах трамадол может вызывать такие эффекты как сонливость, головокружение, и поэтому он может нарушать реакцию у водителей автомобилей и операторов механизмов. При приеме препарата трамадол необходимо воздерживаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы, 50 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 20 капсул в банку из полиэтилена, укупorenную крышкой из полиэтилена.

1, 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок или 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Список сильнодействующих веществ.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения/

Организация, принимающая претензии/ производитель

ООО «Авексима Сибирь»

Россия, 652473, Кемеровская обл., г. Анжеро-Судженск, ул. Герцена, д. 7.

Тел./факс: (38453) 5-23-51.

Генеральный директор
ООО «Авексима Сибирь»

Д.Г. Сосновских