

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-(диметилгетил)амино-1-(4-метилфенил)этанолон гидрохлорид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит:
действующее вещество: трамадол гидрохлорид 50,0 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;
оболочка капсулы: корпус: титана диоксид (Е 171), желатин; крышечка: титана диоксид (Е 171), желатин.

Описание: твердые желатиновые капсулы размера №4, не окрашенные, 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_1 - и μ_2 -опиоидных рецепторов с большим сродством к μ_1 -рецептору. 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 капсулы 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 часа после приема внутрь. Объем распределения – 209 л. Связывание с белками плазмы крови составляет около 20%. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Незначительного количества трамадола и его О-деметилрованного производного (0,1% и 0,02%, соответственно, от принятой дозы) накапливается в грудном молоке. В печени метаболизируется путем А и О-деметилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Выявлено 11 метаболитов трамадола, из которых только моно-О-деметилтрамадол 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 11-34,9 ч (трамадол), 18,5±9,4 ч (моно-О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 ч и 36 ч соответственно; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 5 мл/мин) – 11±3,2 ч (трамадол), 16,9±3 ч (моно-О-деметилтрамадол), 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.

Ингибируемые изоферменты цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2D6), вовлеченных в биотрансформацию трамадола, могут 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 раз-

личной 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 психоотропными 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 нетерпимостью опиоидов этногенетического и неллергического генеза;
- при эпилепсии, поддающейся адекватному медикаментозному контролю, либо у пациентов, подверженных развитию судорог, трамадол может применяться только по жизненным показаниям (см. «Собственные указания»);
- у пациентов со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимостью лечение трамаделом должно проводиться короткими курсами и под медицинским контролем (см. «Собственные указания»);
- у пациентов, принимающих антидепрессанты и противотревожные лекарственные средства, в связи с риском развития у них серотонинового синдрома (см. «Собственные указания»);
- у пациентов, принимающих одновременно препараты, снижающие порог судорожной готовности (ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина-норадреналина, трициклические антидепрессанты, антипсихотики), в связи с увеличением риска судорог (см. «Собственные указания»);
- при одновременном применении с седативными средствами, такими как бензодиазепины или препараты подобной группы;
- у пациентов с высокой активностью метаболизма по изоферменту CYP2D6;
- у пациентов детского возраста.

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 негативное 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, анальгезирующее 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 очередной дозы 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, указанного на терапевтической упаковке. 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: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$ и $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$ и $< 1/100$; редко: $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$; 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, непривольные 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 злость, иногда дисфория), изменение активности (обычно сонливость, иногда повышение), наруше-

ние 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.

Нередко: вздутие живота, 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 совпадшее с началом приема трамадола.

Нарушения 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: ажитация, тревога, нервозность, нарушение сна, головная боль, тремор и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Другие симптомы, очень редко встречающиеся при отмене трамадола, включают: панические атаки, явную 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

Важные 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 гемодиализация малоэффективны, при гемодиализе выводится всего лишь 7% трамадола. При острой интоксикации препаратом трамадол использование только гемодиализа и гемодиализации – недостаточно.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Трамадол нельзя применять одновременно или в течение 14 дней после отмены ингибиторов MAO. У пациентов, получавших лечение ингибиторами MAO в течение 14 дней до начала применения опиоидного анальгетика петидида, были отмечены угнетающие жизни лекарственные взаимодействия, проявляющиеся симптомами со стороны ЦНС дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Аналогичные взаимодействия с ингибиторами возможны и при назначении трамадола.

Одновременное применение трамадола и веществ, подавляющих деятельность ЦНС, включая алкоголь, может усилить побочные реакции со стороны ЦНС. Отмечено, что при одновременном или предшествующем применении циметидина (ингибитор микросомальных ферментов печени) клинически значимые взаимодействия маловыражены. 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.

Одновременное или предшествующее применение карбамазепина (индуктора микросомальных ферментов печени) может снизить анальгезирующий эффект трамадола и сократить время его действия.

Трамадол может вызывать судороги и усиливать действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗН), ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов, нейрелептиков и других препаратов, понижающих порог судорожной готовности (например, бупропион, мirtазалин), таким образом, приводя к развитию судорог.

Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗН, ИОЗСН, ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты и мirtазалин, противотревожные лекарственные средства могут привести к развитию серотонинового синдрома.

Возможные симптомы серотонинового синдрома: спутанность сознания, ажитация, гипертермия, потливость, таксия, гиперрефлексия, миоклонус и диарея. Отмена серотонинергических препаратов вызывает быстрое исчезновение симптомов. Необходимая терапия определяется клинической картиной и выраженностью симптомов.

При одновременном применении трамадола и производных курария (например, варфарина) необходимо учитывать тщательное наблюдение за пациентами, так как у некоторых из них отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) с развитием кровотечений и эхиμοзов.

Другие ингибиторы изофермента CYP3A4, например, кетоконазол и эритромицин, могут замедлять метаболизм трамадола (N-деметилирование) и, возможно, активного N-деметилтрамадола. Клиническое значение данного взаимодействия не изучалось.

Имеются ограниченные данные, что пред- или послеоперационное применение блокатора 5-HT₂-серотониновых рецепторов – ондансетрона, увеличивает потребность в трамадоле у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.

Особые указания

У пациентов с опиоидной зависимостью, травмами головы, шоком, у пациентов с нарушениями сознания неясной этиологии, нарушениями дыхания или поражением дыхательного центра, повышением внутричерепного давления, трамадол должен применяться только с особой осторожностью.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой ипсенсимостью опиоидов аллергического и неаллергического генеза.

Отмечались случаи судорог у пациентов, принимающих трамадол в рекомендованных дозах.

Риск развития судорог может увеличиваться при превышении максимально рекомендуемой суточной дозы препарата (400 мг).

Прием трамадола может увеличивать риск судорог у пациентов, принимающих одновременно препараты, снижающие порог судорожной готовности (ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина-норадреналина, трициклические антидепрессанты, антипсихотики). Больные ипсенсимей и пациенты с подверженностью судорог должны принимать трамадол только по жизненным показаниям.

Трамадол имеет низкий потенциал развития лекарственной зависимости. Однако при длительном применении возможно привыкание, 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 длительном применении трамадола возможен риск снижения уровня половых гормонов.

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. Одновременное применение трамадола и седативных средств, таких как бензодиазепины или препараты подобного действия, может приводить к развитию седации, угнетению дыхания, коме и смерти. Вследствие этого одновременное применение трамадола с седативными средствами имеет риск развития только при низком уровне седативных вариантов лечения. При одновременном применении трамадола и седативных средств следует подбирать минимальную эффективную дозу максимально коротким курсом. Необходимо тщательное наблюдение с целью выявления признаков и симптомов угнетения дыхания и седации. Поэтому настоятельно рекомендуется информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о таких симптомах. При прекращении лечения трамадалом целесообразно постепенное снижение дозы для предотвращения симптомов «отмены».

Возможно неблагоприятное лекарственное взаимодействие трамадола с антидепрессантами и противотревожными лекарственными средствами, что сопровождается риском развития серотонинового синдрома.

При приеме трамадола возможно возникновение риска развития надпочечниковой недостаточности.

Метаболизм трамадола осуществляется в печени с участием изофермента CYP2D6. При недостаточности или отсутствии изофермента CYP2D6 получение адекватного обезболивающего эффекта невозможно. Согласно оценкам, примерно у 7% представителей европеоидной расы может наблюдаться недостаточность изофермента CYP2D6. Например, у пациентов с высокой активностью метаболизма существует повышенный риск развития нежелательных явлений опиоидной токсичности даже при приеме в рекомендованных дозах. К общим симптомам опиоидной токсичности относятся: спутанность сознания, сонливость, поверхностное дыхание, сужение зрачков, тошнота, рвота, запор и отсутствие аппетита. В тяжелых случаях наблюдаются симптомы недостаточности кровообращения и угнетения дыхания, которые могут привести к летальному исходу. Характер и в крайне редких случаях повысить уровень активности. Оценка распространенности «быстрых» метаболизаторов в различных популяциях приведена ниже.

Африканцы/азиаты 29%

Афроамериканцы 3,4-6,5%

Азиаты 1,2-2%

Европейцы 3,6-6,5%

Белги 6,0%

Венгры 1,9%

Скандинавы 1-2%

По данным, опубликованным в литературе, применение трамадола в послеоперационном периоде у детей с синдромом абстинентного апноэ во сне неспециализированными и/или абдуктовыми приводило к развитию редких, но угрожающих жизни нежелательных явлений. Следует соблюдать особую осторожность при применении трамадола у детей для купирования боли в послеоперационном периоде и осуществлять тщательный контроль симптомов опиоидной токсичности, включая угнетение дыхания.

Трамадол не рекомендуется для применения у детей при нарушении функции дыхания, включая нервно-мышечные расстройства, тяжелые заболевания, инфекции верхних дыхательных путей и легких, множественные травмы или обширные хирургические вмешательства. Эти факторы могут усилить симптомы опиоидной токсичности.

Возможно развитие привыкания, физической и психической зависимости, особенно при длительном применении.

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 быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы, 50 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминированной печатной лакированной.

По 10 капсул в банку из полиэтилена, укупанную крышкой из полиэтилена.

1, 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок или 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пакет 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. Феруса, д. 7.

Тел./факс: (38455) 5-23-51.