МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАМАДОЛ КАЛЦЕКС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Трамадол Калцекс

Международное непатентованное наименование: трамадол

Лекарственная форма: раствор для инъекций 50 мг/мл

Состав

1 мл раствора содержит 50 мг трамадола гидрохлорида.

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 4,15 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Анальгезирующее средство со смешанным механизмом действия.

Код АТХ: N02AX02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Трамадол – опиоидное синтетическое анальгезирующее средство, обладающее центральным механизмом действия. Является неселективным полным агонистом опиоидных рецепторов (мю-, дельта-, каппа-) с большим сродством к каппа-рецепторам.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005371-100719
СОГЛАСОВАНО

Вторым механизмом действия трамадола, усиливающим обезболивающее действие, является подавление обратного захвата норадреналина нейронами и усиление высвобождения серотонина.

Трамадол обладает противокашлевым действием. В отличие от морфина, в терапевтических дозах не угнетает дыхание и в меньшей степени влияет на моторику кишечника. Влияние на сердечно-сосудистую систему выражено слабо. Анальгетический потенциал трамадола составляет 1/10-1/6 от активности морфина.

Дети

В клинических исследованиях с участием более 2000 детей в возрастной группе от новорожденных до 17 лет были изучены эффекты энтерального и парентерального применения трамадола. Показания для лечения боли, изучаемые в данных исследованиях, включали боль после хирургического вмешательства (преимущественно абдоминальную), после хирургической экстракции зубов, вследствие переломов, ожогов и травм, а также другие состояния, сопровождающиеся болью, требующие обезболивающей терапии на протяжении не менее 7 дней.

После однократного применения в дозах до 2 мг/кг или многократного применения в дозах до 8 мг/кг в сутки (максимально 400 мг в сутки) было установлено, что эффективность трамадола превышает таковую плацебо и превышает или равна таковой парацетамола, налбуфина, петидина или низкой дозы морфина. В проведенных исследованиях была подтверждена эффективность трамадола. Профиль безопасности трамадола был сходным у взрослых пациентов и детей старше 1 года.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения трамадол быстро и полностью всасывается, достигая максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) спустя 45 минут, биодоступность близка 100 %.

Трамадол обладает высоким сродством к тканям (V_d, β = 203±40 л). Связывание с протеинами плазмы составляет приблизительно 20 %.

Трамадол преодолевает гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В материнском молоке констатировано очень незначительное количество трамадола и его О-дезметилпроизводных (соответственно 0,1 % и 0,02 % от примененной дозы).

Ингибирование изоэнзимов CYP3A4 и/или CYP2D6, вовлеченных в биотрансформацию трамадола, может влиять на концентрацию в плазме трамадола или его активного метаболита. На сегодняшний день о клинически значимом взаимодействии с другими лекарственными средствами не сообщалось.

Трамадол и его метаболиты почти полностью выводятся почками. Средний кумулятивный показатель почечного выведения составляет 90 %. Полупериод выведения ($t_{1/2}$) независимо от способа введения составляет приблизительно 6 часов. У пациентов старше 75 лет он может увеличиться приблизительно в 1,4 раза; при циррозе печени до 13,3 ± 4,9 часа (трамадол) и 18,5 ± 9,4 часа (О-дезметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 часа и 36 часов соответственно.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 5 мл/мин) $t_{1/2}$ составлял 11 ± 3,2 часа (трамадол) и 16,9 ± 3 часа (О-дезметилтрамадол), в тяжелых случаях – 19,5 часа и 43,2 часа соответственно.

Трамадол метаболизируется в печени в основном путем N- и О-деметилирования с последующей конъюгацией продуктов О-деметилирования с глюкуроновой кислотой. Фармакологически активным является только О-дезметилтрамадол. Среди других метаболитов в количественном отношении существуют значительные индивидуальные отличия. На сегодняшний день в моче определяют 11 метаболитов. В терапевтических дозах трамадол обладает линейным фармакокинетическим профилем. Соотношение концентрации трамадола в сыворотке крови и обезболивающего эффекта является дозозависимым, варьирующим у отдельных индивидов. Концентрация трамадола в сыворотке крови 100-300 нг/мл обычно является эффективной.

Дети

Было установлено, что фармакокинетика трамадола и О-деметилтрамадола после однократного и многократного приема внутрь у пациентов в возрасте от 1 до 16 лет в целом была сходной с таковой у взрослых при коррекции дозы на основании массы тела, но имеет более высокую межиндивидуальную вариабельность у детей младше 8 лет. Фармакокинетика трамадола и О-деметилтрамадола у детей младше 1 года была изучена, но не полностью охарактеризована. Данные исследований, полученные с участием указанной возрастной группы, показывают, что скорость образования О-деметилтрамадола посредством изофермента CYP2D6 постепенно повышается у новорожденных, и предположительно достигает взрослых уровней активности изофермента CYP2D6 к 1 году. Кроме того, незрелость систем глюкуронирования и функции почек может привести к замедлению выведения и накоплению О-деметилтрамадола у детей младше 1 года».

Показания к применению

Лечение боли средней и высокой интенсивности.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к трамадола гидрохлориду, к другим опиоидам или к другим компонентам препарата.

Острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, наркотическими анальгетиками, опиоидами и другими психотропными препаратами.

Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и двухнедельный период после их отмены.

Эпилепсия, не поддающаяся адекватному медикаментозному контролю.

Синдром «отмены» наркотиков.

Беременность.

В период грудного вскармливания применение возможно только по жизненным показаниям и должно быть ограничено только разовыми введениями.

Детский возраст до 1 года.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных показали, что в очень высоких дозах трамадол влияет на развитие внутренних органов, оссификацию и неонатальную смертность. Трамадол преодолевает плацентарный барьер. Убедительных доказательств безопасности трамадола во время беременности у человека нет, поэтому трамадол нельзя применять во время беременности. Длительное применение трамадола во время беременности может вызвать симптомы «отмены» у новорожденного.

Трамадол, применяемый до или во время родов, не влияет на сократимость матки во время родов. У новорожденных трамадол может вызвать изменение частоты дыхания, которое обычно клинически незначимо.

Грудное вскармливание

Около 0,1 % дозы трамадола, введенной матери, выводится с молоком во время кормления грудью. Трамадол не следует применять во время грудного вскармливания. После однократного применения трамадола обычно нет необходимости прерывать грудное вскармливание.

Фертильность

Исследования на животных не выявили влияния трамадола на фертильность.

Способ применения и дозы

Препарат Трамадол, раствор для инъекций, 50 мг/мл предназначен для внутривенного струйного, внутримышечного, подкожного и внутривенного капельного введения. Внутривенное введение раствора для инъекций осуществляется струйно медленно или капельно после разведения в растворе для инъекций.

Режим дозирования препарата подбирается индивидуально, в зависимости от выраженности болевого синдрома и чувствительности пациента. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

Необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата. При лечении хронического болевого синдрома следует придерживаться определенного графика введения препарата.

Взрослые и подростки старше 12 лет

Обычная разовая доза для внутривенного введения составляет 50-100 мг трамадола гидрохлорида (1-2 мл раствора для инъекций). При сильной боли в качестве начальной дозы рекомендуется введение 100 мг трамадола гидрохлорида. При необходимости, в случае недостаточного эффекта, через 30-60 минут возможны повторные инъекции 50 мг (1 мл раствора для инъекций) трамадола гидрохлорида до максимальной дневной дозы.

В зависимости от интенсивности болевого синдрома, обезболивающее действие трамадола длится 4-8 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 400 мг.

Дети

Детям в возрасте от 1 года до 14 лет трамадола гидрохлорид рекомендуется назначать в однократной дозе из расчета 1-2 мг/кг массы тела ребенка. Суммарная суточная доза не должна превышать 8 мг/кг массы тела ребенка, но не более 400 мг в сутки, расчет проводится по наименьшему значению.

Пациенты с почечной недостаточностью или на диализе и пациенты с печеночной недостаточностью

При нарушении функции почек и/или печени выведение трамадола из организма замедлено. При необходимости интервал между приемами препарата должен быть увеличен.

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (до 75 лет), не имеющих клинически выраженной печеночной или почечной недостаточности, коррекция дозы обычно не требуется. У пациентов старше 75 лет выведение препарата может быть замедлено, поэтому, при необходимости, увеличивают интервал между приемами препарата в соответствии с особенностями пациента.

Способ приготовления

Расчет объема раствора для инъекций:

1) Для расчета полной дозы трамадола (мг) требуется: масса тела (кг) × доза (мг/мл).
2) Объем введенного разбавленного раствора (мл) рассчитывают следующим образом: полную дозу (мг) делят на соответствующую концентрацию разведенного раствора (мг/мл, смотреть таблицу ниже).

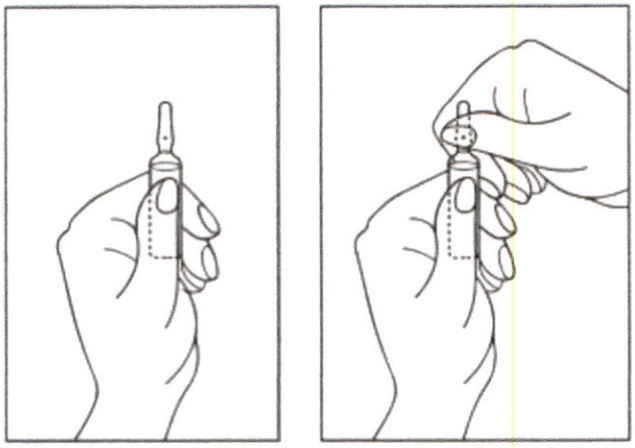
Трамадол Калцекс 50 мг/мл раствор для инъекций +добавленный растворитель	Концентрация разбавленного раствора (трамадола гидрохлорида мг/мл)
1 мл + 1 мл	25,0 мг/мл
1 мл + 2 мл	16,7 мг/мл
1 мл + 3 мл	12,5 мг/мл
1 мл + 4 мл	10,0 мг/мл
1 мл + 5 мл	8,3 мг/мл
1 мл + 6 мл	7,1 мг/мл
1 мл + 7 мл	6,3 мг/мл
1 мл + 8 мл	5,6 мг/мл
1 мл + 9 мл	5,0 мг/мл

В соответствии с расчетом следует разбавить содержимое ампулы добавлением растворителя, смешать и ввести рассчитанный объем готового раствора.

Для разведения препарата можно использовать воду для инъекций, физиологический раствор и 5 % раствор глюкозы.

Как открыть ампулу:

1) Поверните ампулу цветной точкой к себе. Слегка постучите пальцем по верхней части ампулы, чтобы раствор спустился в нижнюю часть ампулы.
2) Используйте обе руки, чтобы открыть ампулу: удерживая нижнюю часть ампулы в одной руке, другой рукой надавите на верхнюю часть ампулы в направлении от цветной точки (см. рисунок ниже).



Продолжительность применения

Трамадол ни при каких обстоятельствах не должен применяться дольше, чем это необходимо. При длительном применении трамадола, обусловленном интенсивностью или этиологией болевого синдрома, необходим периодический контроль (если необходимо – с перерывами в приеме препарата) для определения необходимости дальнейшего лечения и оптимизации режима дозирования.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными действиями являются тошнота, рвота, запор, сухость во рту, спазмы желчевыводящих путей, головокружение, отмеченные более чем у 10 % пациентов.

В дальнейшем указанные побочные действия расположены соответственно классификации систем органов, а также частоты встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестны (нельзя определить по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы

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

Со стороны обмена веществ и питания

Редко: изменение аппетита.

Частота неизвестна: гипогликемия.

Со стороны психики

Редко: галлюцинации, спутанность сознания, нарушения сна, делирий, тревога и ночные кошмары. После применения трамадола возможны редко наблюдаемые побочные действия со стороны психики (в зависимости от личностных особенностей пациента и

продолжительности лечения). Эти побочные действия включают изменения настроения (обычно эйфория, иногда дисфория), изменения активности (обычно снижение активности, иногда повышение) и нарушения когнитивных и сенсорных способностей (например, процесс принятия решений, расстройства восприятия). Возможно развитие лекарственной зависимости. Возможные симптомы «отмены» аналогичны симптомам «отмены» опиоидов: возбуждение, тревога, нервозность, нарушения сна, гиперкинезия, тремор и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Другие симптомы, очень редко встречающиеся при прекращении применения трамадола, включают: панические атаки, сильно выраженную тревогу, галлюцинации, парестезии, шум в ушах и крайне редкие симптомы со стороны ЦНС (спутанность сознания, галлюцинации, деперсонализацию, дереализацию, паранойю).

Со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение.

Часто: головная боль, сонливость.

Редко: парестезия, тремор, эпилептические судороги, непроизвольные мышечные сокращения, нарушения координации, обморок, расстройства речи.

Судорожные приступы обычно наблюдаются после применения больших доз трамадола или при одновременном применении с препаратами, понижающими порог судорожной готовности.

Со стороны органа зрения

Редко: миоз, мидриаз, нечеткое зрение.

Со стороны сердца

Нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (сердцебиение, тахикардия). Эти побочные действия в основном наблюдают при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках.

Редко: брадикардия.

Со стороны сосудов

Нечасто: влияние на сердечно-сосудистую регуляцию (ортостатическая гипотензия или сердечно-сосудистый коллапс). Эти побочные действия в основном наблюдают при внутривенном введении препарата или при значительных физических нагрузках.

Редко: артериальная гипертензия.

Со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Редко: угнетение дыхания, одышка.

При значительном превышении рекомендуемых доз и одновременном применении других препаратов, угнетающих ЦНС, возможно угнетение дыхания.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: запор, сухость во рту, рвота.

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

Со стороны печени и/или желчевыводящих путей

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

Со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: гипергидроз.

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

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редко: мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: нарушения мочеиспускания (дизурия и задержка мочи).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: усталость.

Передозировка

Симптомы: миоз, рвота, сердечно-сосудистый коллапс, нарушения сознания вплоть до комы, судороги и угнетение дыхания, которое может вызвать остановку дыхания.

Лечение: обеспечение проходимости дыхательных путей, поддержание дыхательной деятельности сердечно-сосудистой системы в зависимости от симптоматики.

При нарушении дыхания вводят налоксон, при судорогах – диазепам внутривенно. Гемодиализ и гемофильтрация малоэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Трамадол Калцекс раствор для инъекций фармацевтически несовместим с инъекционными растворами диклофенака, индометацина, фенилбутазона, диазепама, флунитразепама, мидазолама, нитроглицерина.

Ингибиторы МАО

Трамадол нельзя применять вместе с ингибиторами МАО и в течение 14 дней после их отмены. У пациентов, получавших лечение ингибиторами МАО в течение 14 дней до начала применения опиоида петидина, наблюдалось опасное для жизни лекарственное

взаимодействие, проявляющееся симптомами со стороны центральной нервной системы, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Аналогичное взаимодействие с ингибиторами МАО нельзя исключать и в случае применения трамадола.

Средства, влияющие на ЦНС

Одновременное применение трамадола и других веществ, угнетающих центральную нервную систему, в том числе алкоголя, может усилить побочные реакции со стороны ЦНС.

Циметидин

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

Карбамазепин

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

Трамадол может вызывать судороги и усиливать воздействие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина-норэпинефрина (СИОЗСН), трициклических антидепрессантов, антипсихотических средств и других препаратов, понижающих порог судорожной готовности (например, бупропиона, миртазапина), таким образом приводя к развитию судорог.

Одновременное применение трамадола и серотонинергических средств, таких как СИОЗС, СИОЗСН, ингибиторов МАО, трициклических антидепрессантов и миртазапина может вызвать серотониновый синдром.

Вероятность развития серотонинового синдрома существует, когда наблюдается один из нижеперечисленных симптомов:

- спонтанный мышечный клонус;
- индуцируемый или глазной миоклонус с возбуждением или повышенным потоотделением;
- тремор и гиперрефлексия;
- гипертония и температура тела >38°С и индуцируемый или глазной миоклонус.

Отмена серотонинергических препаратов вызывает быстрое исчезновение симптомов. Необходимая терапия определяется клинической картиной и выраженностью симптомов.

Производные кумарина

При одновременном применении трамадола и кумариновых производных (например, варфарина) следует соблюдать осторожность, так как у некоторых из них отмечалось повышение международного нормализованного отношения (МНО) с выраженным кровотечением и экхимозом.

Ингибиторы CYP3A4

Другие ингибиторы фермента CYP3A4, например, кетоконазол и эритромицин, могут замедлять метаболизм трамадола (N-деметилирование) и, возможно, метаболизм активного О-дезметилтрамадола. Клиническое значение этого взаимодействия не изучалось.

Ондансетрон

Имеются ограниченные данные, что пред- или послеоперационное применение блокатора 5-НТ3-рецепторов – ондансетрона увеличивало потребность в трамадоле у пациентов с послеоперационным болевым синдромом.

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью при наличии:

- опиоидной зависимости;
- черепно-мозговой травмы, шока, нарушений сознания неясного происхождения, нарушений деятельности дыхательного центра и дыхательной функции, повышенного внутричерепного давления;
- установленной тяжелой непереносимости опиоидов аллергического и неаллергического генеза;
- эпилепсии, поддающейся адекватному медикаментозному контролю, либо предрасположенности к развитию судорог (трамадол может применяться только по жизненным показаниям (см. «Особые указания»);
- склонности к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимости (применение трамадола должно осуществляться короткими курсами и под медицинским контролем (см. «Особые указания»).

Пациенты с почечной недостаточностью или на диализе и пациенты с печеночной недостаточностью

При нарушении функции почек и/или печени выведение трамадола из организма замедлено. При необходимости интервал между приемами препарата должен быть увеличен.

Особые указания

Препарат следует применять с осторожностью при наличии:

У пациентов с опиоидной зависимостью, травмами головы, шоком, с нарушениями сознания неясного происхождения, с нарушениями деятельности дыхательного центра или дыхательной функции или с повышением внутричерепного давления трамадол должен применяться с особой осторожностью.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с известным случаем тяжелой непереносимости опиоидов аллергического и неаллергического генеза.

Отмечались судороги при применении трамадола в рекомендуемых дозах. Риск развития судорог может увеличиваться при превышении рекомендуемой суточной дозы препарата (400 мг). Трамадол может увеличить риск возникновения судорог у больных, применяющих препараты, снижающие судорожный порог. Пациентам с эпилепсией или подверженным развитию судорог трамадол можно применять только в случае крайней необходимости.

Трамадол обладает низким потенциалом возникновения лекарственной зависимости. При длительном применении может развиться привыкание, психическая и физическая зависимость. Поэтому, пациентам со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами, либо к развитию зависимости от них, лечение препаратом Трамадол Калцекс следует проводить только короткими курсами и под медицинским наблюдением.

Этот препарат не предназначен в качестве средства заместительной терапии при опиоидной зависимости. Несмотря на то, что трамадол является опиоидным агонистом, он не может подавлять симптомы «отмены» морфина.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

Даже в рекомендуемых дозах трамадол может вызывать сонливость и головокружение, и поэтому может нарушать реакцию при управлении транспортными средствами и обслуживании механизмов. При применении препарата Трамадол Калцекс необходимо воздержаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, особенно при совместном применении с другими психотропными препаратами или алкоголем.

Форма выпуска

По 2 мл в ампуле из бесцветного стекла I гидролитического класса с маркировочными кольцами и с линией или точкой разлома.

По 5 ампул в ячейковой упаковке из поливинилхлоридной пленки (поддоне).

По 1 или 2 контурных ячейковых упаковок (поддона) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец РУ

АО «Калцекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083320

Электронная почта: kalceks@kalceks.lv

Производитель

Эйч Би Эм Фарма с.р.о.

Ул. Склабинска, 30, Мартин, 036 80, Словакия

Организация, уполномоченная для принятия претензий

ООО «Гриндекс Рус».

Адрес: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, корп. 3, 5 этаж.

Тел. в Москве 7716505*.

Руководитель отдела регистрации С. Либерте

JOINT STOCK COMPANY "KALCEKS" Kalcex REPUBLIC OF LATVIA

* В случае изменения указывается новый номер телефона.