

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТРАМАДОЛ АВЕКСИМА, 50 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трамадол.

Каждая капсула содержит 50,0 мг трамадола (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы размера №4, непрозрачные, корпус и крышечка белого цвета.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЙ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ТРАМАДОЛ АВЕКСИМА показан к применению у взрослых и детей в возрасте старше 14 лет для лечения болевого синдрома средней и высокой интенсивности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозы следует подбирать индивидуально, в зависимости от интенсивности болевого синдрома и индивидуальной чувствительности пациента. Рекомендуемые дозы являются ориентировочными. Продолжительность лечения препаратом определяется индивидуально.

При лечении всегда необходимо подбирать минимальную эффективную дозу препарата. При лечении хронического болевого синдрома следует придерживаться определенного графика приема препарата.

Не следует превышать суточную дозу трамадола – 400 мг, за исключением особых обстоятельств (например, онкологическая боль или тяжелая послеоперационная боль).

Взрослые

Разовая доза составляет 50 мг трамадола. В случае недостаточности обезболивающего эффекта через 30-60 минут принимают 50 мг повторно. При интенсивных болях рекомендуемая разовая доза 100 мг.

В зависимости от интенсивности болевого синдрома, ~~анальгетическое действие обычно~~ сохраняется в течение 4-6 часов. В послеоперационном периоде возможно кратковременное назначение более высоких доз препарата в ранние сроки после операции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (до 75 лет) без клинических проявлений печеночной или почечной недостаточности

Обычно не требуется изменения дозы трамадола.

Пациенты пожилого возраста старше 75 лет

У пациентов старше 75 лет выведение трамадола может замедляться. Следовательно, если это представляется необходимым, перерыв между приемами препарата может быть увеличен сообразно состоянию пациента.

Пациенты с нарушением функции почек или на диализе и пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Режим дозирования для подростков от 14 до 18 лет (масса тела более 25 кг) не отличается от режима дозирования для взрослых.

Трамадол противопоказан у детей в возрасте до 14 лет (см. раздел 4.3.).

Продолжительность терапии

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 дальнейшей терапии и оптимизации дозы.

Способ применения

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не вскрывая, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к трамадолу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острая интоксикация алкоголем, снотворными препаратами, анальгетиками, опиоидами или другими психотропными средствами;
- противопоказано совместное применение трамадола с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), а также в течение 14 дней после окончания их приема (см. раздел 4.5.);

- эпилепсия, не поддающаяся адекватному медикаментозному контролю;
- противопоказано применение трамадола в качестве препарата для лечения синдрома «отмены» наркотиков;
- противопоказан прием во время беременности. Во время грудного вскармливания препарат может быть назначен только по жизненным показаниям. В случае однократного приема препарата нет необходимости в прерывании грудного вскармливания;
- противопоказано назначение трамадола детям до 14 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Трамадол 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 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;
- у пациентов со склонностью к злоупотреблению лекарственными препаратами или наркотической зависимостью лечение трамадолом должно проводиться короткими курсами и под медицинским контролем;
- у пациентов, принимающих антидепрессанты и противомигренозные лекарственные средства, в связи с риском развития у них серотонинового синдрома;
- у пациентов, принимающих одновременно препараты, снижающие порог судорожной готовности (ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина-норадреналина, трициклические антидепрессанты, антипсихотики), в связи с увеличением риска судорог;
- при одновременном применении с седативными средствами, такими как бензодиазепины или препараты подобного действия;
- у пациентов с высокой активностью метаболизма по изоферменту CYP2D6;
- у пациентов детского возраста.

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 непереносимостью 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). Пациенты с эпилепсией и пациенты, подверженные развитию 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 АВЕКСИМА 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.

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.

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, увеличивается риск угнетения дыхания.

Одновременное применение опиоидов с бензодиазепинами или другими средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС), включая алкоголь, может привести к глубокому седативному эффекту, угнетению дыхания, коме и смерти. Одновременное назначение опиоидного анальгетика и бензодиазепинов или других препаратов, угнетающих ЦНС, возможно только в случае крайней необходимости у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения не применимы.

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 трамадолом целесообразно постепенное снижение дозы для предотвращения симптомов «отмены».

Возможно неблагоприятное лекарственное взаимодействие трамадола с антидепрессантами и противомигренозными 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. Напротив, 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 носить угрожающий жизни характер и в крайне редких случаях приводить к летальному исходу. Оценка распространенности «быстрых» метаболитов в различных популяциях приведена ниже.

Африканцы/эфиопы 29 %

Афроамериканцы 3,4-6,5 %

Азиаты 1,2-2 %

Европейцы 3,6-6,5 %

Греки 6,0 %

Венгры 1,9 %

Скандинавы 1-2 %.

Дети

Противопоказано назначение препарата трамадол детям до 14 лет.

По данным, опубликованным в научных изданиях, применение трамадола в послеоперационном периоде у детей с синдромом обструктивного апноэ во сне после тонзиллэктомии и/или аденоидэктомии 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 усиливать симптомы опиоидной токсичности.

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

Вспомогательные вещества

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 капсулу, т.е. по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Трамадол нельзя применять одновременно или в течение 14 дней после отмены ингибиторов 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 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 (ингибитора микросомальных ферментов печени) клинически значимые взаимодействия маловероятны.

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 (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина-норадреналина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов, нейролептиков и других

препаратов, понижающих порог судорожной готовности (например, бупропион, миртазамин), таким образом, приводя к развитию судорог.

Одновременное применение трамадола с другими серотонинергическими препаратами, такими как СИОЗС, ИОЗСН, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и миртазапин, противомигренозные лекарственные средства может привести к развитию серотонинового синдрома.

Возможные симптомы серотонинового синдрома: спутанность сознания, ажитация, гипертермия, потливость, атаксия, 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 кумарина (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-деметилтрамадола. Клиническое значение данного взаимодействия не изучалось.

Имеются ограниченные данные, что пред- или послеоперационное применение блокатора 5-HT₃-серотониновых 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 «отмены» у новорожденного.

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

Лактация

Около 0,1 % дозы трамадола, введенной матери, выводится с молоком во время грудного вскармливания. Трамадол не следует применять во время беременности и лактации (см. раздел 4.3.). После однократного приема трамадола обычно нет необходимости в прерывании грудного вскармливания.

В раннем послеродовом периоде прием внутрь матерью суточной дозы до 400 мг соответствует среднему количеству трамадола, принимаемому грудными детьми, 3 % от

дозировки с учетом веса матери. Поэтому трамадол не следует применять во время грудного вскармливания, при необходимости лечения трамадолом грудное вскармливание должно быть прекращено (см. раздел 4.3.).

Фертильность

Исследования на животных 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, головокружение, и поэтому он может нарушать реакцию у водителей автомобилей и операторов механизмов. При приеме трамадола необходимо воздерживаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно при одновременном 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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 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 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.

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 ЦНС, возможно угнетение дыхания.

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

Частота неизвестна – икота.

Желудочно-кишечные нарушения

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 ~~«печеночных» ферментов~~, по времени совпадавшее с терапией трамадолом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: потливость.

Нечасто: зуд, сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Редко: мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: нарушения мочеиспускания (затруднение при мочеиспускании, дизурия и задержка мочи).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто: утомляемость.

Редко: возможные симптомы «отмены» аналогичные симптомам «отмены» опиоидов: ажитация, 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).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 (Росздравнадзор).

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

Телефон: +7 800 550 99 03, +7-499-578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru.

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>.

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке трамадола следует ожидать ~~симптомов, характерных для опиоидных~~ анальгетиков центрального действия.

Возможные симптомы: миоз, рвота, коллапс, расстройства сознания вплоть до комы, судороги, угнетение дыхательного центра до апноэ. Также сообщалось 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 больших доз препарата, удаление содержимого желудка может быть эффективно и в более поздние сроки.

Гемодиализ и гемофильтрация малоэффективны.

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 -, σ - и κ -опиоидных рецепторов с большим сродством к μ -рецепторам. Вторым механизмом действия трамадола, усиливающим его анальгетическое действие, является 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме трамадола внутрь абсорбция составляет более 90 %. Средняя абсолютная биодоступность составляет около 70 % независимо от приема пищи. Снижение биодоступности до 70 % обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень. В сравнении с другими опиоидными анальгетиками, абсолютная биодоступность препарата трамадол чрезвычайно высока. После приема внутрь 100 мг трамадола в виде капсул молодыми здоровыми добровольцами максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) составляет 208-280 мкг/л, время достижения $C_{\max}$ 1,6-2 ч.

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 крови. До настоящего времени клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами, опосредованные этим механизмом, не выявлены.

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

Элиминация

Трамадол и его метаболиты выводятся преимущественно с мочой, средний кумулятивный показатель почечного выделения – 90 %. Период полувыведения трамадола ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6 ч независимо от пути введения. У пациентов старше 75 лет период полувыведения может быть увеличен в 1,4 раза; при циррозе печени до $13,3 \pm 4,9$ ч (трамадол), $18,5 \pm 9,4$ ч (О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 22,3 ч и 36 ч соответственно. $T_{1/2}$ при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 5 мл/мин) – $11 \pm 3,2$ ч (трамадол), $16,9 \pm 3$ ч (О-деметилтрамадол), в тяжелых случаях – 19,5 ч и 43,2 ч соответственно. В моче обнаружены 11 метаболитов трамадола.

Линейность

В терапевтических дозах трамадол обладает линейным фармакокинетическим профилем.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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.

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 накопления О-деметилтрамадола у детей младше 1 года.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101),

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А),

Кремния диоксид коллоидный,

Магния стеарат

Оболочка капсулы:

Титана диоксид (E171),

Желатин.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Относится к Перечню лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 20 капсул в банку из полиэтилена, укупоренную 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.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Авексима Сибирь»

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Авексима Сибирь»

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

Тел./факс: (38453) 5-23-51

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,

ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ТРАМАДОЛ АВЕКСИМА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.