

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КАТАДОЛОН РЕТАРД
(KATADOLON® S LONG)

Склад:

діюча речовина: флупіртину малеат;

1 таблетка пролонгованої дії містить 400 мг флупіртину малеату;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфату дигідрат, натрію кроскармелоза, поліакрилатна дисперсія, тальк, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид жовтий (E 172), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Аналгетики та антипіретики. Код АТС N02B G07.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого болю у дорослих.

Катадолон ретард можна застосовувати лише тоді, коли лікування із застосуванням інших знеболювальних препаратів (наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів, слабких опіоїдів) протипоказане.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флупіртину малеату або будь-якої допоміжної речовини в складі препарату, печінкова енцефалопатія, холестаза, міастенія (*Myasthenia gravis*), захворювання печінки, алкоголізм, дзвін у вухах, одночасне застосування флупіртину з іншими лікарськими засобами, які можуть призводити до медикаментозно-індукованого ушкодження печінки.

Спосіб застосування та дози.

Флупіртин слід приймати протягом максимально короткого часу, необхідного для отримання відповідного знеболювального ефекту. Тривалість лікування не повинна перевищувати 2 тижні.

Одноразовою дозою для дорослих є 1 таблетка пролонгованої дії Катадолону ретард. Ця доза – еквівалент максимальної добової дози. Якщо зазначена доза не забезпечує адекватної знеболювальної дії, слід обрати препарат в іншій лікарській формі, з іншим вмістом діючої речовини.

Для пацієнтів віком від 65 років та пацієнтів зі значним ураженням функції нирок початкова доза становить ½(200 мг) таблетки пролонгованої дії на добу. З урахуванням інтенсивності болю та чутливості пацієнта до лікарського засобу в подальшому дозу можна збільшити до 1 таблетки пролонгованої дії на добу. Загальна добова доза для пацієнтів зі значним ураженням ниркових функцій не повинна перевищувати рекомендовану дозу, тобто не більше ніж 400 мг флупіртину малеату (еквівалентно 1 таблетці пролонгованої дії Катадолону ретард).

Катадолон ретард не застосовують пацієнтам з гіпоальбумінемією, оскільки досліджень результатів застосування Катадолону ретард пацієнтам цієї категорії не проводили.

Спосіб застосування.

Таблетки пролонгованої дії слід приймати не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини (бажано води).

Побічні реакції.

Оцінка побічних явищ ґрунтується на класифікації з урахуванням частоти їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути визначена на підставі наявних даних).

З боку імунної системи

Нечасто: гіперчутливість, алергічні реакції, які у поодиноких випадках супроводжуються підвищеною температурою тіла, висипкою на шкірі, кропивницею і свербіжем.

З боку обміну речовин та харчування

Часто: відсутність апетиту.

Психічні порушення

Часто: порушення сну, депресія, неспокій та (або) нервозність.

Нечасто: дезорієнтація.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, тремтіння, головний біль.

З боку органів зору

Нечасто: порушення зору.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: диспепсія, печія, нудота/блювання, розлади шлунка, запори, болі у животі, сухість слизових оболонок ротової порожнини, здуття, діарея.

Гепатобіліарні порушення

Дуже часто: підвищення активності амінотрансферази.

Частота невідома: гепатит (гострий або хронічний, який супроводжується або не супроводжується жовтяницею, з елементами застою жовчі або без них), печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто: підвищене потовиділення.

Загальні порушення

Дуже часто: підвищена втомлюваність, особливо на початку лікування.

Прояви побічних реакцій переважно залежать від дози препарату. У багатьох випадках вони зникають на тлі подальшої терапії або після завершення курсу терапії.

Передозування.

Відомі окремі випадки передозування препарату з метою самогубства.

При застосуванні флупіртину малеату у дозі до 6 г спостерігаються такі *симптоми*: нудота, виснаження, тахікардія, компульсивний плач, сонливість, сплутаність свідомості, сухість у роті.

Дослідження на тваринах показали, що передозування або отруєння флупіртином може спричинити симптоми з боку нервової системи та токсичний вплив на печінку.

Лікування: промивання шлунка, застосування адсорбуючих речовин, сечогінних засобів, інфузій електролітів.

Після проведених терапевтичних заходів самопочуття покращується протягом 6-12 годин. Симптомів стану, який загрожує життю пацієнтів, не спостерігалось.

Специфічний антидот невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування флупіртину для жінок у період вагітності не досліджувалася. Дослідження на тваринах виявили токсичний вплив на фертильність у разі застосування токсичних для матері доз, проте не продемонстрували тератогенної дії. Потенційний ризик для людей невідомий.

Флупіртин не слід застосовувати в період вагітності, окрім випадків, коли це життєво необхідно.

Дослідження свідчать про наявність флупіртину в невеликій кількості в грудному молоці. Отже, Катадолон ретард не застосовують у період годування груддю.

У випадку, коли призначення препарату є абсолютно необхідним, дитину слід перевести на штучне вигодовування.

Діти.

Немає даних щодо безпеки та ефективності застосування флупіртину для дітей та молоді. Катадолон ретард не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Пацієнтам віком від 65 років або з вираженим зниженням ниркових функцій препарат призначають у скоригованій дозі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При призначенні препарату пацієнтам зі зниженням функцій печінки або нирок слід контролювати активність печінкових ферментів та рівень вмісту креатиніну в сечі.

Катадолон ретард не призначають пацієнтам з гіпоальбумінемією

Під час терапії із застосуванням флупіртину малеату можливі хибнопозитивні результати визначення вмісту білірубину, білірубину в сечі та вмісту білка в сечі при проведенні аналізу за допомогою тестових стрічок. Також не виключено отримання хибних результатів через методичку аналізу при кількісному визначенні вмісту білірубину в сироватці крові.

В окремих випадках при застосуванні препарату у високих дозах спостерігається зелений колір сечі, що не є клінічною ознакою якоїсь патології.

Протягом лікування Катадолоном ретард слід щотижня проводити перевірку функцій печінки, оскільки повідомлялося про підвищену активність печінкових ферментів, гепатит і печінкову недостатність у зв'язку із лікуванням флупіртином.

Якщо результати досліджень функцій печінки виходять за межі нормальних або виникають клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, слід припинити лікування Катадолоном ретард.

Слід повідомити пацієнтів, що протягом лікування Катадолоном ретард їм слід звертати увагу на усі симптоми, характерні для пошкодження печінки (наприклад, втрата апетиту, нудота, блювання, біль у животі, відчуття втоми, темне забарвлення сечі, жовтяниця, свербіж), і припинити застосування Катадолону ретард та негайно звернутися за консультацією до лікаря, якщо виник будь-який з цих симптомів.

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

На період лікування препаратом слід утримуватись від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами через можливий вплив на швидкість реакції пацієнта.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід уникати одночасного застосування флупіртину з іншими лікарськими засобами, які можуть призводити до медикаментозно-індукованого пошкодження печінки.

Катадолон ретард може посилювати дію алкоголю та лікарських засобів, які мають седативні властивості або міорелаксуючу дію.

Оскільки флупіртин значною мірою зв'язується з білками крові, при одночасному застосуванні з іншими препаратами, які також зв'язуються з білками крові, можливе їх витіснення із зв'язування з білками. Були проведені відповідні дослідження *in vitro* результатів одночасного застосування з діазепамом, варфарином, ацетилсаліциловою кислотою, бензилпеніциліном, дигітоксеном, глібенкламідом, пропранололом та клонідином. Підтвердження витіснення із зв'язування з білками крові до рівня, при якому не може бути виключена можливість посилення дії препаратів, отримано лише при комбінованому застосуванні флупіртину малеату з варфарином та діазепамом.

У випадках комбінованої терапії, при призначенні Катадолону ретард з похідними кумарину (наприклад варфарином), рекомендовано частіше перевіряти значення протромбінового індексу (час Квіка) для своєчасного визначення можливого впливу та, у разі необхідності, відповідного коригування дози препарату кумарину. Не було отримано свідчень взаємодії з іншими препаратами-антикоагулянтами (аспірин або подібні до нього препарати).

У випадках призначення Катадолону ретард в курсі комбінованої терапії з препаратами, метаболічне перетворення яких забезпечується головним чином печінкою, перевірки активності печінкових ферментів слід починати відразу, на початку терапії, та проводити регулярно. Не слід призначати флупіртину малеат одночасно з препаратами, які містять парацетамол та карбамазепін.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Флупіртин належить до прототипів нового класу речовин SNEPCO — селективних активаторів нейрональних калієвих каналів (SelectiveNeuronalPotassiumChannelOpener). Належить до неопіодних аналгетиків центральної дії, не спричинює залежності та звикання.

Флупіртин активує зв'язані G-білками канали іонів калію (K) нервової клітини. Завдяки цьому зростає відтік іонів калію, що забезпечує стабілізацію мембранного потенціалу клітин у стані спокою. Знижується активація мембрани нервової клітини. Це забезпечує опосередковане гальмування активності NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторів, оскільки іони магнію (Mg^{2+}), які блокують рецептори NMDA, не активуються без попередньої деполяризації мембрани (механізм опосередкованого антагонізму до NMDA-рецепторів). У терапевтичних концентраціях флупіртин не зв'язується з α -, α_2 -, 5HT₁-, 5HT₂-, допаміновими, бензодіазепіновими, опіатними, центральними мускаринергічними або нікотинергічними рецепторами.

Цей препарат центральної дії забезпечує дію за трьома основними напрямками.

Знеболювальна дія.

Завдяки селективному відкриванню (активації) потенціалнезалежних каналів іонів калію, що призводить до відтоку (K^+), відбувається стабілізація мембранного потенціалу нервової клітини, збудженість нервової клітини знижується. Опосередкований антагонізм флупіртину до NMDA-рецепторів захищає нервові клітини від надходження іонів кальцію (Ca^{2+}). Через це знижується сенсibiliзуючий вплив підвищеного вмісту міжклітинного кальцію (Ca^{2+}). Як наслідок, відбувається інгібування висхідних ноцицептивних імпульсів, гальмується збудження нервової клітини у відповідь на імпульс.

Міорелаксанта дія.

Фармакологічна дія, яка забезпечує описаний знеболювальний вплив, функціонально посилюється ще одним ефектом, наявність якого було доведено при застосуванні препарату в терапевтичних дозах, а саме, сприянням захвату іонів кальцію мітохондріями. У поєднанні з інгібуванням передачі сигналів на мотонейрони, а також зі знеболювальним впливом на проміжні нейрони це забезпечує релаксацію м'язів: забезпечується не загальне розслаблення м'язів, а, в першу чергу, розслаблення через усунення напруження м'язів.

Вплив на процеси запобігання переходу болю у хронічну форму.

Процес запобігання переходу болю у хронічну форму слід розглядати як наслідок здатності нейронів до проведення імпульсів, обумовленої гнучкістю функцій нейронів.

Завдяки активації внутрішньоклітинних процесів гнучкість функцій нейронів активує механізм, відомий як «wind up», тобто «роздування» – феномен, який призводить до нарощування рівня відповіді на кожний з наступних больових імпульсів. NMDA-рецептори відіграють особливо важливу роль у спонуканні до такої зміни (експресія генів). Непряма блокада цих рецепторів при застосуванні флупіртину призводить до пригнічення їх дії. Таким чином, забезпечується протидія переходу болю в хронічну форму, або, у випадках уже існуючого хронічного болю, відбувається «стирання» пам'яті про біль за рахунок стабілізації мембранного потенціалу і, як наслідок, знижується інтенсивність болю.

Фармакокінетика.

Приблизно 90 % флупіртину абсорбується зі шлунково-кишкового тракту при пероральному застосуванні.

Метаболічне перетворення приблизно $\frac{3}{4}$ введеної дози флупіртину відбувається в печінці.

У процесі метаболічного перетворення метаболіт речовини M1 [2-аміно-3-ацетаміно-6-(4-фтор)-бензиламінопіридин] утворюється за рахунок гідролізу (реакція I фази) уретанової структури та ацетиляції (реакція II фази) сформованих амінів. Цей метаболіт характеризує приблизно $\frac{1}{2}$ знеболювальної дії флупіртину і вважається біологічно активним. Інший метаболіт утворюється за рахунок оксидативного розщеплення (реакція I фази) залишкового п-фторбензилу та подальшої кон'югації (реакція II фази) вихідної п-фторбензойної кислоти з гліцином. Цей метаболіт (M2) є біологічно неактивним.

На сьогодні досліджень для визначення ізоферменту, який забезпечує (менш важливий) оксидативний шлях перетворення, не проводили.

Здатність флупіртину до лікарської взаємодії з іншими препаратами через фармакокінетичні властивості оцінюється як низька.

Більша частина введеної дози (69 %) виводиться нирками. Розподіл введеної речовини є таким: 27 % виводиться у вигляді незміненої речовини, 28 % – у вигляді метаболіту М1 (ацетиловий метаболіт) та 12 % – у вигляді метаболіту М2 (р-фторо-гіпурова кислота); залишкова третина складається з декількох незначних метаболітів, структура яких ще остаточно не з'ясована. Невелика частина виводиться також з жовчю та калом.

Період напіввиведення з плазми крові становить 15 годин і скорочується при одночасному застосуванні препарату разом з їжею. Період виведення головних метаболітів дещо триваліший (період напіввиведення з плазми крові приблизно 20 та 16 годин відповідно).

Фармакокінетичні характеристики Катадолону ретарду пояснюються лікарською формою препарату: швидким початковим вивільненням 100 мг флупіртину maleату та повільним подальшим вивільненням 300 мг флупіртину maleату. При одноразовому застосуванні пік концентрації – 0,8 $\mu\text{г}/\text{мл}$ (0,4-1,5 $\mu\text{г}/\text{мл}$) – спостерігається через 2,4 години після застосування препарату, а при багаторазовому застосуванні (400 мг на добу протягом 7 днів) – через 1,9 години, значення C_{max} становить 1,0 $\mu\text{г}/\text{мл}$ (0,6-2,4 $\mu\text{г}/\text{мл}$). При одночасному застосуванні з їжею спостерігається незначне підвищення рівня абсорбції [визначене через значення площі під кривою концентрація в плазмі–час за період від 0 до ($AUC_{0-\infty}$) 14,1 $\mu\text{г}/\text{мл}\cdot\text{годин}$ порівняно з 10,7 $\mu\text{г}/\text{мл}\cdot\text{годин}$], а також зростання значення C_{max} (1,0 $\mu\text{г}/\text{мл}$ порівняно з 0,8 $\mu\text{г}/\text{мл}$), максимальна концентрація досягається пізніше (через 3,2 години порівняно з 2,4 години).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки пролонгованої дії довгастої форми, від світло-жовтого кольору, з крапленнями від білого до майже білого кольору, з лінією розламу з одного боку, з гладенькою поверхнею, з непошкодженими краями та однорідним зовнішнім виглядом.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла, при температурі не вище 30 °С та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ТОВ Тева Оперейшнз Поланд

Місцезнаходження.

Вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща.