

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

КАТАДОЛОН
(KATADOLON®)

Склад:

діюча речовина: флупіртину малеат;

1 капсула містить 100 мг флупіртину малеату;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфату дигідрат, коповідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний,

оболонка капсули: желатин, вода очищена, заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Капсули.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого болю у дорослих.

Катадолон 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.

Доза підбирається індивідуально, з урахуванням інтенсивності болю та чутливості пацієнта до лікарського засобу.

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

Дорослим застосовують по 1 капсулі 3-4 рази на добу через однакові проміжки часу. У випадках дуже сильного болю дозу можна збільшити до 2 капсул препарату Катадолон 3 рази на добу.

Максимальна добова доза флупіртину малеату не повинна перевищувати 600 мг (еквівалентно 6 капсулам препарату Катадолон).

Пацієнтам віком від 65 років на початковому етапі терапії слід застосовувати Катадолон 2 рази на добу – по 1 капсулі вранці та ввечері. З урахуванням інтенсивності болю та чутливості пацієнта до лікарського засобу в подальшому дозу можна збільшити.

В терапії пацієнтів, які страждають на виражену ниркову недостатність, або пацієнтів з гіпоальбумінемією не слід перевищувати добову дозу 300 мг флупіртину малеату (3 капсули).

Спосіб застосування.

Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини (бажано, водою). Якщо це можливо, слід утримувати верхню частину тіла вертикально, а саме, приймати препарат у положенні сидячи або стоячи.

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 $< 1/100$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$), 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, які загрожують життю пацієнтів, не спостерігалось.

Слід застосовувати симптоматичне лікування. 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 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 не застосують дітям.

Особливості застосування.

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

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

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 методику 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 патології.

Протягом лікування Катадолоном 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.

Слід повідомити пацієнтів, що протягом лікування Катадолоном 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 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 може підсилювати 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, глібенкламідом, пропранололом та клонідином.

Підтвердження витіснення із зв'язування з білками крові до рівня, при якому не може бути виключена можливість підсилення дії препаратів, отримано лише при комбінованому застосуванні флупіртину малеату з варфарином та діазепамом.

У випадках призначення Катадолону в курсі комбінованої терапії 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 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 з регулярними інтервалами. 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 неопіїдних 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_1 -, α_2 -, 5-HT₁-, 5-HT₂-, 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, а збудженість нервової клітини знижується. Опосередкований антагонізм флупірту до NMDA-рецепторів захищає нервові клітини від надходження іонів кальцію (Ca^{2+}). Через це знижується сенсibilізуючий вплив підвищеного вмісту міжклітинного кальцію (Ca^{2+}).

Як наслідок, відбувається інгібування висхідних ноцицептивних імпульсів, гальмується збудження нервової клітини у відповідь на імпульс.

Міорелаксантина дія.

Фармакологічна дія, яка забезпечує описаний знеболювальний вплив, функціонально підсилюється 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 «windup», тобто «роздування» — феномен, який призводить до нарощування рівня відповіді на кожний з наступних больових імпульсів. NMDA-рецептори відіграють особливо важливу роль у спонуканні такої зміни (експресія генів). Непряма блокада цих рецепторів при застосуванні флупірту призводить до пригнічення їх дії. Таким чином забезпечується протидія переходу болю в хронічну форму або у випадках же існуючого хронічного болю відбувається «стирання» пам'яті про біль за рахунок стабілізації мембранного потенціалу і, як наслідок, знижується інтенсивність болю.

Фармакокінетика. Після перорального застосування близько 90 % введеної дози флупірту всмоктується через стінки шлунково-кишкового тракту.

Близько 75 % введеної дози флупірту зазнає метаболічного перетворення в печінці.

Внаслідок метаболічного перетворення, в результаті гідролізу уретанової структури, утворюється метаболіт M1 (2-аміно-3-ацетаміно-6-[4-фтор]-бензиламінопіридин) (I фаза реакції) і наступного ацетилювання аміну (II фаза реакції). Цей метаболіт забезпечує в середньому 25 % знеболювальної активності флупірту, а отже, і сприяє його ефективності. Інший метаболіт утвориться в результаті реакції окислювання (I фаза реакції) залишків

p-фторбензилу з подальшою кон'югацією (II фаза реакції) p-фторбензойної кислоти із гліцином. Цей метаболіт (M2) не має біологічної активності. Який саме з ізоферментів забезпечує (вторинний) шлях окислення та перетворення, наразі не визначено.

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

Більша частина введеної дози (69 %) виводиться нирками. Ця частка на 27 % складається з речовини в незміненому виді, на 28 % — у вигляді метаболіту M1 (ацетил-метаболіт) та на

12 % — у вигляді іншого метаболіту M2 (п-фторгіпурова кислота), решта складається з декількох метаболітів, структура яких наразі залишається нез'ясованою. Невелика частина введеної дози виводиться з організму разом із жовчю й калом.

Тривалість періоду напіввиведення з плазми крові становить близько 7 годин (або 10 годин для самого препарату та його метаболіту M1), що є сприятливим для забезпечення знеболювального ефекту. При застосуванні флупіртину у дозі від 50 до 300 мг рівень концентрації препарату в плазмі крові є пропорційним прийнятій дозі.

В осіб літнього віку спостерігалось збільшення тривалості періоду напіввиведення у випадках тривалого застосування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозорі тверді желатинові капсули червоно-коричневого кольору, що містять від білого до світло-жовтого або сірувато-жовтого, або світло-зеленого кольору порошок, гранулят або грудку.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 1 або 3, або 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження.

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