

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФЛУГЕСІК
(FLUGESIC)

Склад:

діюча речовина: 1 капсула містить флупіртину малеату в перерахуванні на 100 % сухої речовини 100 мг; *допоміжні речовини:*

кальцію дифосфат дигідрат, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

желатинова капсула містить: желатин, діамантовий синій (Е 133), тартазин (Е 102), еритрозин (Е 127), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію лаурилсульфат, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Капсули.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Болісні спазми м'язів опорно-рухового апарату;
- головний біль напруження;
- біль, спричинений злоякісними новоутвореннями;
- біль при дисменореї;
- біль після травматологічних/ортопедичних операцій та після травмування.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флупіртину малеату або будь-якої допоміжної речовини в складі препарату, тяжкі захворювання печінки, печінкова енцефалопатія, холестаза, алкоголізм, міастенія (*Myasthenia gravis*), дзвін у вухах.

Спосіб застосування та дози.

Доза підбирається індивідуально, з урахуванням інтенсивності болю та чутливості пацієнта до лікарського засобу. Капсули слід приймати не розжовуючи, з достатньою кількістю води (100 мл).

Дорослим рекомендується приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу через однакові проміжки часу. У випадках дуже сильного болю дозу можна збільшити до 2 капсул препарату 3 рази на добу. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 600 мг (що відповідає 6 капсулам).

Тривалість терапії не повинна перевищувати 2 тижнів.

Потрібно проводити моніторинг функції печінки пацієнта після кожного повного тижня лікування.

Лікування слід припинити, якщо з'явилися ознаки порушень з боку печінки.

Пацієнти літнього віку (від 65 років): на початку лікування препарат слід застосовувати 2 рази на добу: по 1 капсулі зранку та ввечері з урахуванням інтенсивності болю та чутливості пацієнта до лікарського засобу в подальшому дозу можна збільшити.

Ниркова недостатність

Для пацієнтів з порушенням функції нирок або з гіпоальбумінемією добова доза не повинна перевищувати 300 мг (3 капсули).

У хворих зі зниженою функцією печінки добова доза не повинна перевищувати 200 мг (2 капсули).

Тривалість терапії визначається лікарем індивідуально.

Побічні реакції.

Дуже часто ($\geq 1/10$): слабкість (близько 15 % хворих) – на початку лікування.

Часто ($\geq 1/100$ - $\square 1/10$): запаморочення, печія, нудота/блювання, метеоризм, запор, діарея, біль у животі, сухість у роті, втрата апетиту, депресія, порушення сну, пітливість, відчуття тривоги, невражливості /нервовість, тремор, головний біль.

Нечасто ($\geq 1/1000$ - $\square 1/100$): сплутаність свідомості, порушення зору та алергічні реакції (під-вищена температура тіла, кропив'янка та свербіж).

Дуже рідко ($\geq 1/10000$ - $\square 1/1000$): підвищення активності печінкових трансаміназ (зазвичай оборотне, минає після зменшення дози або відміни терапії із застосуванням флупіртину малеату), гепатит (гострий або хронічний, який супроводжується або не супроводжується жовтяницею, з елементами застою жовчі або без них).

Невідомо ($\square 1/10000$): є окремі повідомлення про печінкову недостатність.

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 препарату у дозі до 5 г спостерігаються такі *симптоми*: нудота, виснаження, тахікардія, компульсивний плач, сонливість, сплутаність свідомості, сухість у роті.

Лікування: промивання шлунка, застосування адсорбівних 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. Специфічного антидоту немає.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату протипоказано у період вагітності та годування груддю, оскільки флупіртин має репродуктивну токсичність. Дослідження свідчать про наявність флупіртину в невеликій кількості у грудному молоці. Отже, препарат не застосовують у період годування груддю.

Діти.

Препарат не рекомендовано призначати дітям (віком до 18 років) через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Особливості застосування.

Препарат призначають у випадках, коли не можна використовувати інші безпечні засоби (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати та слабкі опіоїди). Не рекомендується застосовувати флупіртин пацієнтам з уже існуючими захворюваннями печінки. Якщо препарат призначено пацієнтам зі зниженою функцією печінки та нирок, слід контролювати активність печінкових ферментів та кількість креатиніну у сечі.

Пацієнтам віком понад 65 років або пацієнтам із вираженим зниженням ниркових функцій чи з гіпоальбумінемією дозу препарату коригують (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 при кількісному визначенні вмісту білірубину в сироватці крові.

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

Оскільки метаболічне перетворення флупіртину здійснюється головним чином печінкою (див. розділ «Фармакологічні властивості»), при тривалому застосуванні необхідно регулярно перевіряти рівень активності печінкових ферментів (трансаміназ). Для своєчасного виявлення можливого порушення функції печінки необхідний ретельний постійний контроль цього показника, особливо порівняно зі значенням до початку терапії.

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

Враховуючи те, що препарат може ослабити увагу та загальмувати реакції організму, рекомендується на час лікування утримуватися від керування транспортом та від роботи, що потребує підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Підсилює дію алкоголю, седативних засобів та міорелаксантів.

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.

При одночасному призначенні флупіртину та похідних кумаринів (наприклад варфарину) рекомендується регулярно контролювати показник Квіка (протромбіновий індекс) для своєчасного визначення можливого впливу та, у разі необхідності, відповідного коригування дози препарату кумарину. Даних про взаємодію з іншими препаратами-антикоагулянтами (ацетилсаліцилова кислота та ін.) не було отримано.

У випадках призначення препарату в курсі комбінованої терапії з препаратами, метаболічне перетворення яких забезпечується головним чином печінкою, перевірку 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.

Флупіртин - прототип нового класу речовин SNEPCO - «селективних активаторів нейро-нальних калієвих каналів». Належить до неопіїдних анагетиків центральної дії, що не викликають залежності та звикання.

Фармакодинаміка.

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 (Mg^{2+}), які блокують рецептори NMDA, не активуються без попередньої деполаризації мембрани (механізм опосередкованого антагонізму до NMDA-рецепторів). У терапевтичних концентраціях флупіртин не зв'язується з λ_1 , λ_2 -, 5HT₁-, та 5HT₂-, допаміновими, бензодіазепіновими, опіатними, центральними мускаринергічними або нікотинергічними рецепторами. Цей препарат центральної дії забезпечує дію за трьома основними напрямками.

Аналгезивна 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 флупіртину до NMDA-рецепторів захищає нервові клітини від надходження іонів кальцію (Ca^{++}). Через це знижується сенсibiliзувальний вплив підвищеного вмісту міжклітинного кальцію (Ca^{++}).

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

Міорелаксаційна 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.

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 сили 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 флупіртину призводить до пригнічення їх дії.

Таким чином забезпечується протидія переходу 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.

Всмоктування і біодоступність

При пероральному прийомі швидко та майже повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність досягає майже 90%. Метаболізується в печінці (до 75% від прийнятої дози) з утворенням активного метаболіту М1. Метаболіт М1 (2-амін-3-ацетаміно-6-[4-фтор]-бензиламінопіридин) утворюється в результаті гідролізу уретанової структури (I фаза реакції) та наступного ацетилювання (II фаза реакції). Цей метаболіт забезпечує у середньому 25% анальгетичної активності флупіртину, отже і сприяє його ефективності. Інший метаболіт М2 – біологічно неактивний, утворюється в результаті реакції окиснення (I фаза реакції) п-фторбензилу з наступною кон'югацією п-фторбензойної кислоти з гліцерином (II фаза реакції). Який саме з ізоферментів забезпечує (вторинний) шлях окиснення та перетворення, наразі не визначено. Здатність флупіртину до лікарської взаємодії з іншими препаратами через фармакокінетичні властивості оцінюється як низька. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить близько 7 годин (10 годин для основної речовини), що є достатнім для забезпечення знеболювального ефекту. Концентрація діючої речовини в плазмі крові пропорційна дозі.

Виводиться в основному (69 %) нирками: 27% виводиться в незміненому вигляді, 28% – як метаболіт М1 (ацетілметаболіт) та 12% – у вигляді метаболіту М2 (п-фторгіпурова кислота), залишкова частина складається з декількох метаболітів нез'ясованої структури. Невелика частина дози виводиться з організму разом із жовчю та калом.

Тривалість періоду напіввиведення з плазми крові становить близько 7 годин (або 10 годин для самого препарату та його метаболіту М1), 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 разі тривалого застосування препарату див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармацевтичні характеристики

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули №2 з корпусом рожевого кольору та кришкою блакитного кольору, які наповнені сипкою сумішшю майже білого кольору.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 1 або по 3 блістера у картонній коробці.

По 500 капсул у банці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Люпін Лімітед, Індія

Місцезнаходження.

ЕППІ, СІДКО Індастріал Комплекс, Картхолі, Барі Брахмана, Джамму, Джамму й Кашмір – 181133, Індія.