МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 002822 - 140115

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нолодатак®

Регистрационный номер:

Торговое название: Нолодатак®

Международное непатентованное название: флупиртин

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

активное вещество: флупиртина малеат в пересчете на 100 % вещество – 100 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 186 мг; коповидон – 6 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 4,5 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,5 мг; магния стеарат – 2 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: желатин – 74,4572 мг; титана диоксид – 0,76 мг; краситель железа оксид красный – 0,532 мг; краситель железа оксид черный – 0,152 мг; краситель железа оксид желтый – 0,0988 мг.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 1 коричневого цвета.

Содержимое капсул – порошок от белого до белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: анальгезирующее ненаркотическое средство

Код АТХ: N02BG07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Флупиртин является представителем класса лекарственных препаратов «селективных активаторов нейрональных калиевых каналов» («Selective Neuronal Potassium Channel Opener» – SNEPCO) и относится к неопиоидным анальгетикам центрального действия, не

вызывающим зависимости и привыкания. Кроме того, оказывает миорелаксирующее действие.

Флупиртин активирует связанные с G-белком нейрональные калиевые каналы внутреннего выпрямления. Выход ионов калия вызывает стабилизацию потенциала покоя и снижение возбудимости мембран нейронов. В результате наступает непрямое ингибирование рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат), поскольку блокада рецепторов NMDA ионами магния сохраняется до тех пор, пока не наступит деполяризация клеточной мембраны (непрямое антагонистическое действие на NMDA-рецепторы).

В терапевтических концентрациях флупиртин не связывается с альфа$_1$-, альфа$_2$-адренорецепторами, серотониновыми 5HT$_1$-, 5HT$_2$-рецепторами, дофаминовыми, бензодиазепиновыми, опиатными, центральными м- и н-холинорецепторами.

Центральное действие флупиртина основано на 3-х основных эффектах:

Обезболивающее действие

Флупиртин активирует потенциалнезависимые калиевые каналы, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. При этом происходит торможение активности NMDA-рецепторов и, как следствие, блокада нейрональных ионных кальциевых каналов, снижение внутриклеточного тока ионов кальция. Вследствие развивающегося подавления возбуждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы (ингибирования ноцицептивной активации) реализуется обезболивающий эффект. При этом происходит торможение нарастания нейронального ответа на повторные болевые стимулы, что предотвращает усиление боли и переход ее в хроническую форму, а при уже имеющемся хроническом болевом синдроме ведет к снижению его интенсивности. Установлено также модулирующее влияние флупиртина на восприятие боли через нисходящую норадренергическую систему.

Миорелаксирующее действие

Антиспастическое действие на мышцы связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящим к снятию мышечного напряжения. Это действие флупиртина проявляется при многих хронических заболеваниях, сопровождающихся болезненными мышечными спазмами (скелетно-мышечные боли в шее и спине, артропатии, тензионные головные боли, фибромиалгия).

Эффект процессов хронификации

Процессы хронификации следует рассматривать как процессы нейрональной проводимости, обусловленные пластичностью функций нейронов.

Посредством индукции внутриклеточных процессов эластичность функций нейронов создает условия для реализации механизмов типа «взвинчивания», при которых

происходит усиление ответа на каждый последующий импульс. За запуск таких изменений во многом ответственны NMDA-рецепторы (экспрессия генов). Непрямая блокада этих рецепторов под действием флупиртина приводит к подавлению этих эффектов. Таким образом, создаются неблагоприятные условия для клинически значимой хронизации боли, а в случае присутствовавшей ранее хронической боли – для «стирания» болевой памяти посредством стабилизации мембранного потенциала, что приводит к снижению болевой чувствительности.

Фармакокинетика

После приема внутрь флупиртин быстро и практически полностью (90%) всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). До 75% принятой дозы метаболизируется в печени с образованием метаболитов М1 и М2. Активный метаболит М1 (2-амино-3-ацетамино-6-[4-фтор]-бензиламинопиридин) образуется в результате гидролиза уретановой структуры (реакции I фазы) и последующего ацетилирования (реакции II фазы), обеспечивает в среднем 25% анальгетической активности флупиртина. Другой метаболит М2 – не является биологически активным, образуется в результате реакции окисления (реакции I фазы) п-фторбензила с последующей конъюгацией (реакции II фазы) п-фторбензойной кислоты с глицином.

Исследования по поводу того, какой изофермент преимущественно участвует в окислительном пути деструкции, не проводились. Следует ожидать, что флупиртин будет обладать лишь незначительной способностью к взаимодействию.

Период полувыведения (T½) флупиртина из плазмы крови составляет около 7 часов (10 часов для основного вещества и метаболита М1), что является достаточным для обеспечения обезболивающего эффекта при приеме в соответствии с указанным режимом дозирования.

Концентрация действующего вещества в плазме крови пропорциональна дозе.

У лиц пожилого возраста (старше 65 лет), по сравнению с молодыми пациентами, наблюдается увеличение T½ (до 14 ч при однократном приеме и до 18,6 ч при приеме в течение 12 дней), и максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови, соответственно, в 2-2,5 раза выше.

Выводится в основном почками (69%): 27% – в неизмененном виде, 28% – в виде метаболита М1 (ацетил-метаболит), 12% – в виде метаболита М2 (пара-фторгиппуровая кислота); 1/3 введенной дозы выводится в виде метаболитов невыясненной структуры. Небольшая часть дозы выводится из организма с желчью кишечником.

Показания к применению

Лечение острой боли легкой и средней степени интенсивности у взрослых.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.
- Пациенты с риском развития печеночной энцефалопатии и пациенты с холестазом, т.к. может развиться энцефалопатия или усугубиться течение уже имеющейся энцефалопатии или атаксии.
- Пациенты с миастенией gravis в связи с миорелаксирующим действием флупиртина.
- Пациенты с сопутствующими заболеваниями печени или алкоголизмом.
- Одновременное применение флупиртина с другими лекарственными препаратами, которые могут оказывать гепатотоксическое действие.
- Пациенты с недавно излеченным или имеющимся звоном в ушах, т.к. пациенты имеют высокий риск повышения активности «печеночных» ферментов.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Почечная недостаточность; гипоальбуминемия; возраст старше 65 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Недостаточно данных о применении флупиртина при беременности. В экспериментальных исследованиях на животных флупиртин показал репродуктивную токсичность, но не тератогенность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Нолодатак® нельзя применять при беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Согласно проведенным исследованиям, флупиртин в незначительном количестве проникает в грудное молоко. В связи с этим, препарат Нолодатак® нельзя применять в период грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда в приеме препарата есть крайняя необходимость. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, капсулу проглотить целиком, не разжевывая и запить небольшим количеством жидкости (100 мл). Если это возможно, следует удерживать верхнюю часть тела вертикально, а именно, принимать препарат в положении сидя или стоя. В исключительных случаях, капсулы могут быть открыты и растворены в воде, к содержимому рекомендуется добавить пищевую добавку для нейтрализации чрезвычайно горького вкуса лекарственного препарата.

По 1 капсуле 3-4 раза в день с равными интервалами между приемами. При выраженных болях – по 2 капсулы 3 раза в день. Максимальная суточная доза – 600 мг (6 капсул).

Дозы подбирают в зависимости от интенсивности боли и индивидуальной чувствительности пациента к препарату.

Длительность терапии определяется лечащим врачом и зависит от динамики болевого синдрома и переносимости. При длительном применении следует контролировать активность «печеночных» трансаминаз с целью выявления ранних симптомов гепатотоксичности. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недели.

Применение в особых группах пациентов

Пациентам старше 65 лет: в начале лечения по 1 капсуле утром и вечером. Доза может быть увеличена до 300 мг в зависимости от интенсивности боли и переносимости препарата.

У пациентов со сниженной функцией печени суточная доза не должна превышать 200 мг (2 капсулы).

У пациентов с *почечной недостаточностью*: следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови. Максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг/сут (3 капсулы).

У пациентов *с легкой и умеренной почечной недостаточностью*: коррекция дозы не требуется.

У пациентов *с тяжелой почечной недостаточностью или гипоальбуминемией*: максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг/сут (3 капсулы). При необходимости применения препарата в более высокой дозе пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные явления распределены по частоте возникновения побочных эффектов, развивающихся при приеме препарата и классифицированы согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 10%);

часто (≥ 1%, < 10%); нечасто (≥ 0,1%, < 1%); редко (≥ 0,01%, < 0,1%); очень редко (< 0,01%, включая отдельные сообщения); частота не установлена – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто — повышение активности «печеночных» трансаминаз; частота неизвестна — гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны иммунной системы: нечасто — повышенная чувствительность к препарату, аллергические реакции (в отдельных случаях сопровождающиеся повышенной температурой тела, кожной сыпью, крапивницей, кожным зудом).

Со стороны обмена веществ: часто — отсутствие аппетита.

Со стороны нервной системы: часто — нарушение сна, депрессия, беспокойство/нервозность, головокружение, тремор, головная боль; нечасто — спутанное сознание.

Со стороны органа зрения: нечасто — нарушение зрения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — диспепсия, тошнота, рвота, боль в области желудка, запор, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, диарея.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — потливость.

Прочие: очень часто — усталость/слабость (у 15% пациентов), особенно в начале лечения.

Побочные действия в основном зависят от дозы препарата (за исключением аллергических реакций). Во многих случаях они исчезают сами по себе по мере проведения или после окончания лечения.

Передозировка

Имеются сообщения о единичных случаях передозировки с суицидальными намерениями. При этом прием дозы 5 г флупиртина вызывал следующие симптомы: тошнота, тахикардия, состояние прострации, плаксивость, спутанность сознания, оглушенность сознания, сухость слизистой оболочки полости рта.

После рвоты или применения форсированного диуреза, приема активированного угля и введения электролитов самочувствие восстанавливалось в течение 6-12 ч. Об опасных для жизни состояниях не сообщалось.

В случае передозировки или признаках интоксикации следует иметь ввиду возможность возникновения нарушений со стороны центральной нервной системы, а также появления гепатотоксичности по типу усиления метаболических нарушений в печени. Следует провести симптоматическое лечение. Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиливает действие алкоголя, седативных средств и миорелаксантов.

В связи с тем, что флупиртин связывается с белками, следует учитывать возможность взаимодействия его с другими одновременно принимаемыми лекарственными средствами (например, ацетилсалициловой кислотой, бензилпенициллином, дигоксином, глибенкламидом, пропранололом, клонидином, варфарином и диазепамом), которые могут вытесняться флупиртином из связи с белками, что может приводить к усилению их активности. Особенно этот эффект может быть выражен при одновременном приеме варфарина или диазепама с флупиртином.

При одновременном назначении флупиртина и производных кумарина рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время, чтобы своевременно скорректировать дозу кумарина. Данных о взаимодействии с другими антикоагулянтами или антиагрегантами нет (ацетилсалициловая кислота и др.).

При одновременном применении флупиртина с препаратами, которые метаболизируются в печени, требуется регулярный контроль уровня «печеночных» трансаминаз. Следует избегать комбинированного применения флупиртина и лекарственных средств, содержащих парацетамол и карбамазепин.

Особые указания

Препарат Нолодатак® следует применять в том случае, если лечение другими обезболивающими препаратами (например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или опиоидные препараты) противопоказано.

У пациентов, страдающих шумом в ушах, в том числе недавно излеченным, возрастает риск повышения активности «печеночных» трансаминаз при приеме флупиртина, в связи с чем, прием препарата противопоказан таким пациентам.

У пациентов со сниженной функцией почек следует контролировать содержание креатинина в плазме крови.

У пациентов старше 65 лет или с выраженными признаками почечной недостаточности или гипоальбуминемии необходимо проводить коррекцию дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Во время лечения препаратом Нолодатак® один раз в неделю следует контролировать состояние функции печени, так как при терапии флупиртином возможно повышение активности «печеночных» трансаминаз, развитие гепатита и печеночной недостаточности.

Если результаты исследования печени отклоняются от нормы или проявляются клинические симптомы, которые указывают на поражение печени, то следует прекратить применение препарата.

Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения препаратом Нолодатак® необходимо обращать внимание на любые симптомы поражения печени (например, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боль в желудке, усталость, темная моча, желтуха, зуд). При проявлении таких симптомов следует прекратить прием препарата и в срочном порядке обратиться к врачу.

При лечении флупиртином возможны ложноположительные реакции теста с диагностическими полосками на билирубин, уробилиноген и белок в моче. Аналогичная реакция возможна при количественном определении концентрации билирубина в плазме крови.

При применении препарата в высоких дозах в отдельных случаях может отмечаться окрашивание мочи в зеленый цвет, что не является клиническим признаком какой-либо патологии.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работу с механизмами

При применении препарата следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, в связи с тем, что у пациентов могут развиваться сонливость и головокружение, что может повлиять на концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. Особо важно это помнить при одновременном употреблении алкоголя.

Форма выпуска

Капсулы 100 мг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/ Организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО "АКРИХИН")

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29

Телефон/факс: (495) 702-95-03

Руководитель отдела регистрации
отечественных препаратов
и активных веществ



Скрынникова Е.В.