

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Фламідез®
(FLAMIDASE®)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, диклофенаку калію 50 мг, серратіопептидази у вигляді гранул з кишковорозчинним покриттям, які містять 15 мг серратіопептидази, що еквівалентно ферментній активності 30 000 ОД на 1 таблетку;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; повідон (К-30); лактоза, моногідрат; гіпромелоза; поліетиленгліколі (PEG 6000); титану діоксид (Е 171); тальк; полісорбати (80); тартазин (Е 102); опадрай білий 58901 (гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколі; тальк);

допоміжні речовини гранул серратіопептидази: натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. [Код АТС](#) М01А В55.

Клінічні характеристики

Показання.

Гострий біль (міозит, міалгія, головний, зубний, корінцевий синдром), при ревматичному ураженні м'яких тканин, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, остеоартрозі, спондилоартриті, гострих нападах подагри, первинній дисменореї, аднекситі, фаринготонзиліті, отиті.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату; терапія післяопераційного болю після операції на серці; алкоголізм; порушення кровотворення; лейкопенія; виражена анемія; вроджена гіпербілірубінемія; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; виразка шлунка та/або дуоденальні виразки; шлунково-кишкові кровотечі або перфорація; запальні захворювання кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт); тяжка печінкова, ниркова або серцева недостатність. Пацієнтам, у яких на відповідь на застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) виникають напади бронхіальної астми (аспіринова астма), кропив'янка або гострий риніт.

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймають внутрішньо, після їди, запиваючи невеликою кількістю рідини (200 мл). Дозу визначає лікар для кожного пацієнта індивідуально, залежно від віку, характеру та перебігу захворювання, переносимості та лікувальної ефективності препарату.

Дорослим: 1 таблетка 2-3 рази на добу залежно від тяжкості перебігу хвороби.

Дітям віком від 14 років: 1 таблетка 1-2 рази на добу.

Максимальна добова доза – 3 таблетки.

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально залежно від динаміки симптомів, і становить не більше 5-7 днів.

Побічні реакції.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:*тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, анемія, гемолітична анемія, апластична анемія (особливо для хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), агранулоцитоз, панцитопенія, сульфгемоглобінемія, метгемоглобінемія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, анафілактичні/анафілактоїдні реакції (включаючи артеріальну гіпотензію та анафілактичний шок), ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя).

*Психічні розлади:*dezорієнтація, депресія, порушення сну, інсомнія, нічні кошмари, дратівливість, занепокоєння, відчуття страху, психічні розлади, сплутаність свідомості, психомоторне збудження.

*З боку нервової системи:*головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, порушення пам'яті, судоми, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, порушення мозкового кровообігу, порушення сприйняття відчуття при дотику.

*З боку органів зору:*розлади зору, затуманення зору, диплопія.

*З боку органів слуху та лабіринту вуха:*вертиго; дзвін у вухах, порушення слуху.

*З боку серцево-судинної системи:*підсилення серцебиття, тахікардія, задишка, біль у ділянці серця, серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, васкуліт. Застосування диклофенаку у високих дозах (150 мг на добу) та тривалий час може призводити до зростання ризику виникнення артеріальних тромбоемболічних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту).

З боку дихальної системи: астма (включаючи задишку), бронхоспазм (особливо у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти), біль у грудях, пневмоніт, у літературі описано випадок гострої еозинофільної пневмонії.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, анорексія, гастрит, гастроінтестинальні кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечника (з кровотечею або без неї, перфорації), коліт (включаючи геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хвороба Крона), запор, стоматит, глосит, глотковий розлад подібних до діафрагми інтестинальних стриктур, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: збільшення рівня трансаміназ; гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки; миттєвий гепатит, гепатонекроз (при прийомі високих доз), печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка, відчуття свербіжу, бульозні висипання, екзема, ексудативна мультиформна еритема, еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ексфоліативний дерматит, втрата волосся, реакція фоточутливості, пурпура, алергічна пурпура, свербіж.

*З боку сечовидільної системи:*гостра ниркова недостатність, гематурія, протеїнурія, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз.

*Загальні розлади:*затримка рідини, набряк, загальна слабкість, посилене потовиділення, гіпоглікемія аж до гіпоглікемічної коми, висип на слизових оболонках; носова кровотеча та виділення мокротиння з домішками крові.

Передозування.

*Симптоми:*блідість, артеріальна гіпотензія, пригнічення дихання, судоми, ниркова недостатність, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, анорексія, нудота, блювання, діарея, шлунково-кишкові кровотечі), запаморочення, дзвін у вухах, судоми, порушення метаболізму глюкози, метаболічний ацидоз, серцева недостатність, панкреатит. У випадку тяжкого отруєння можливе виникнення гострої ниркової недостатності та ураження печінки. Гостра ниркова недостатність із гострим некрозом канальців може проявлятися сильним болем у ділянці попереку, гематурією, протеїнурією і розвинути навіть при

відсутності гострого ураження печінки. Ураження печінки може стати явним через 12-48 годин після передозування. При тяжкому отруєнні печінкова недостатність може прогресувати в енцефалопатію, крововиливи, гіпоглікемію, кому, летальний наслідок. Ураження печінки може виникнути у дорослих, які застосували більше 10 г парацетамолу, та у дітей, які прийняли препарат понад 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів з факторами ризику (тривале застосування карбамазепіну, фенобарбіталу, фенітоїну, рифампіцину, звіробію, інших індукторів печінкових ферментів; зловживання алкоголем, недостатність глутатіонової системи, СНІД, голодування, муковісцероз, кахексія) застосування 5 г або більше парацетамолу може привести до ураження печінки.

Лікування. Лікування гострого отруєння НПЗЗ складається у першу чергу з підтримуючих заходів та симптоматичного лікування. Якщо надмірна доза була прийнята протягом останньої години, слід застосувати активоване вугілля. Концентрацію парацетамолу слід вимірювати кожні 4 години. Застосування N-ацетилцистеїну можливе протягом 24 годин, максимально ефективно протягом 8 годин після отруєння. При відсутності блювання можливе застосування метіоніну.

Підтримуючі заходи та симптоматичне лікування необхідні для усунення таких ускладнень як гіпотензія, ниркова недостатність, судоми, гастроінтестинальні порушення та пригнічення дихання.

Особливі заходи, такі як форсований діурез, діаліз або гемоперфузія, не можуть гарантувати виведення нестероїдних протизапальних засобів унаслідок їх високого зв'язування з протеїнами плазми крові та інтенсивним метаболізмом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують.

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 14 років.

Особливості застосування.

Слід уникати одночасного застосування Фламідезу з системними НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, через можливість розвитку додаткових побічних ефектів. З обережністю приймати препарат хворим на бронхіальну астму, сезонний алергічний риніт, набряк слизової оболонки носа, хронічні обструктивні захворювання легень або хронічні інфекції дихальних шляхів (особливо пов'язаних з алергічними симптомами подібними до ринітів) у яких частіше за інших виникають реакції на НПЗЗ схожі на загострення астми, набряк Квінке або кропив'янка. У зв'язку з цим таким хворим рекомендовані спеціальні застережні заходи. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, Фламідез необхідно з обережністю приймати пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту або в анамнезі яких є виразка шлунка або кишечника, кровотечі або перфорації; запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт. При застосуванні НПЗЗ шлунково-кишкова кровотеча, виразки або перфорації можуть бути летальними і можуть виникати у будь-який час упродовж лікування, з/без попереджувальних симптомів або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. У хворих літнього віку ці явища мають зазвичай серйозніші наслідки. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі Фламідез необхідно відмінити.

З обережністю слід застосовувати Фламідез хворим, якіотримують супутні ліки, що можуть підвищити ризик виразки або кровотечі, такі як системні кортикостероїди, антикоагулянти, антитромботичні засоби або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Хворим із порушеннями функцій печінки при застосуванні Фламідезу потрібен ретельний медичний нагляд, оскільки їх стан може погіршитися. Як і при застосуванні інших НПЗЗ, рівень одного і більше печінкових ензимів може підвищуватися. Якщо порушення функції печінки зберігаються або погіршуються, якщо клінічні ознаки або симптоми можуть бути пов'язані з прогресуючими захворюваннями печінки або якщо спостерігаються інші прояви (наприклад еозинофілія, висипання), застосування препарату слід припинити. Перебіг захворювань, таких як гепатити, може проходити без продромальних симптомів.

Фламідез слід з обережністю приймати хворим із порушенням функції нирок (у т. ч. функціональною нирковою недостатністю на тлі гіповолемії, нефротичного синдрому, вовчакової нефропатії та декомпенованого цирозу печінки), артеріальною гіпертензією в анамнезі, хворим літнього віку, хворим, які отримують супутню терапію діуретиками або препаратами, що суттєво впливають на ниркову функцію, та для пацієнтів із суттєвим зниженням позаклітинного об'єму рідини з будь-якої причини, наприклад до або після серйозного хірургічного втручання, оскільки при лікуванні НПЗЗ повідомлялося про затримку рідини та набряк. У таких випадках у якості застережних заходів рекомендується моніторинг функцій нирок. Припинення терапії зазвичай зумовлює повернення до стану, який передував лікуванню.

Оскільки НПЗЗ можуть збільшити ризик виникнення серйозних серцево-судинних тромботичних явищ, інфаркту міокарда та інсульту, які можуть виявитися летальними, у зв'язку з чим Фламідез не рекомендується для лікування післяопераційного болю та під час операції аортокоронарного шунтування.

Слід ретельно оцінювати співвідношення ризик-користь перед призначенням Фламідезу пацієнтам з клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, церебро-васкулярними розладами, облітеруючими захворюваннями периферичних артерій або значними факторами ризику (наприклад гіпертензія, гіперглікемія, цукровий діабет, паління).

Через ризик виникнення тромботичних кардіоваскулярних і цереброваскулярних ускладнень; гастроінтестинальної виразки, кровотечі або перфорації слід застосовувати найменші ефективні дози препарату протягом найкоротшого часу.

Дуже рідко у зв'язку з застосуванням НПЗЗ спостерігалися серйозні реакції з боку шкіри, включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, в тому числі анафілактичні/анафілактоїдні. Застосування препарату слід припинити при першій появі висипу на шкірі, уражень слизових оболонок або будь-яких інших ознак гіперчутливості.

Як і інші НПЗЗ, Фламідез завдяки своїм фармакодинамічним властивостям може маскувати ознаки і симптоми інфекції.

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

Фламідез може уповільнювати психомоторні реакції, тому слід утриматися від керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами під час застосування препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Літій: препарат може підвищити концентрації літію у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів літію у сироватці.

Дигоксин: препарат може підвищити концентрації дигоксину у плазмі крові. Рекомендується моніторинг рівнів дигоксину у сироватці крові.

Діуретики та антигіпертензивні засоби: як і інші НПЗЗ, супутнє застосування Фламідезу з діуретиками або антигіпертензивними засобами (наприклад бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) можуть призвести до зниження їх антигіпертензивного впливу. Таким чином, подібну комбінацію застосовують із застереженням, а пацієнтам, особливо особам літнього віку, слід перебувати під ретельним наглядом щодо артеріального тиску. Пацієнти мають отримувати належну гідратацію, рекомендується також моніторинг ниркової функції після початку супутньої терапії та на регулярній основі після неї, особливо щодо діуретиків та інгібіторів АПФ унаслідок збільшення ризику нефротоксичності. Супутнє лікування з препаратами калію може бути пов'язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, що вимагає перебування хворих під постійним контролем. Парацетамол знижує ефективність діуретиків.

Інші НПЗЗ та кортикостероїди: супутнє застосування Фламідезу та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій з боку шлунково-кишкового

тракту. Слід уникати одночасного застосування препарату з іншими НПЗЗ, у тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2.

Антикоагулянти та антитромботичні засоби: регулярне одночасне та довготривале застосування препарату з антикоагулянтами, особливо з варфарином і іншими кумаринами та антитромбоцитарними лікарськими засобами може привести до підвищення ризику кровотеч. Періодичне застосування не має значного ефекту. Серратіопептидаза при одночасному застосуванні підсилює дію антикоагулянтів, тому у випадку такого поєднання лікарських засобів рекомендується пильний і регулярний нагляд за пацієнтом.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C): Супутнє введення системних НПЗЗ та C133C може підвищити ризик кровотечі у травному тракті.

Антидіабетичні препарати: препарат можна застосовувати разом із пероральними антидіабетичними засобами без впливу на їх ефективність, однак відомі окремі випадки як із гіпоглікемічним, так і гіперглікемічним впливом, що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування Фламідезом. Такі стани потребують моніторингу рівнів глюкози у крові, що є застережним заходом під час супутньої терапії.

Препарати, які стимулюють ферменти, що метаболізують лікарські засоби. Препарати, які стимулюють ферменти, наприклад рифампіцин, карбамазепин, фентоїн, барбітурати, звіробій (*Hypericum perforatum*) теоретично здатні зменшувати концентрації диклофенаку у плазмі крові. Також можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня перетворення препарату на гепатотоксичні метаболіти. При одночасному застосуванні парацетамолу з гепатотоксичними засобами збільшується токсичний вплив препаратів на печінку.

Метотрексат: при введенні НПЗЗ менш ніж за 24 години до або після лікування метотрексатом рекомендується бути обережними, оскільки можуть зростати концентрації метотрексату в крові і збільшуватися токсичність цієї речовини.

Циклоспорин та такролімус: НПЗЗ можуть збільшувати нефротоксичність циклоспорину через вплив на синтез простагландинів нирок. У зв'язку з цим його слід застосовувати у нижчих дозах, ніж у хворих, які циклоспорин не отримують. Такий ризик виникає і при лікуванні такролімусом

Антибактеріальні хінолони: існують окремі дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів та НПЗЗ.

Метоклопрамід та домперидон: можуть збільшувати швидкість всмоктування парацетамолу.

Ізоніазид: одночасне застосування високих доз парацетамолу підвищує ризик розвитку гепатотоксичного синдрому.

Алкоголь: не можна одночасно застосовувати Фламідез з алкоголем.

Барбітурати: зменшують жарознижувальний ефект парацетамолу.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка Парацетамол діє як знеболювальний та жарознижувальний засіб.

Аналгетична та жарознижувальна дія парацетамолу пов'язана із впливом препарату на центр терморегуляції у гіпоталамусі та здатністю інгібувати синтез простагландинів. Диклофенак калію виявляє протизапальну, аналгезуючу, жарознижувальну, протиревматичну, антиагрегаційну дію. Інгібує циклооксигеназу, у результаті чого блокуються реакції арахідонового каскаду і порушується синтез простагландинів ПГЕ2, ПГЕ2а, тромбоксану А2, простацикліну, лейкотрієнів та викид лізосомальних ферментів; пригнічує агрегацію тромбоцитів; *in vitro* зумовлює уповільнення біосинтезу протеоглікану у хрящах, у концентраціях, що відповідають тим, які спостерігаються у людини. Серратіопептидаза є протеолітичним ферментом, який виділено з непатогенної кишкової бактерії *Serratia E15*. Вона виявляє фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову активність. Крім зменшення запального процесу серратіопептидаза послаблює біль внаслідок блокування вивільнення болювих амінів із запалених тканин.

Серратіопептидаза зв'язується у відношенні 1:1 з альфа-макроглобуліном крові, який маскує її антигенність, але зберігає її ферментну активність. Вона повільно переходить в ексудат у місці запалення, і поступово її рівні у крові знижуються. За допомогою гідролізу брадікініну, гістаміну та серотоніну серратіопептидаза безпосередньо зменшує дилатацію капілярів і контролює їх проникність. Серратіопептидаза блокує інгібітори плазміну, сприяючи таким чином фібринолітичній активності плазміну. Отже, Фламідез можна застосовувати при всіх патологічних станах, що супроводжуються набряком.

Фармакокінетика Парацетамол після прийому внутрішньо швидко і майже повністю всмоктується з травного тракту, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 10-60 хв. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 10 %. Метаболізується у печінці переважно у фармакологічно активні метаболіти – глюкуронід (60-80 %) і сульфат парацетамолу (20-30 %). Менше 4 % метаболізується шляхом окиснення з утворенням цистеїну і меркаптопурової кислоти (з участю цитохрому P450). Період напіввиведення становить приблизно 2-2,5 години. Виводиться із сечею в основному у вигляді метаболітів. У незміненому вигляді виводиться близько 5 %. Метаболізм парацетамолу при печінковій недостатності не змінюється.

Диклофенак калію після прийому внутрішньо швидко всмоктується, їжа може уповільнювати швидкість всмоктування, не впливаючи на його повноту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-2 години. Біодоступність – 50 %; інтенсивно піддається пре системній елімінації. Зв'язок з білками плазми крові – більше 99 %. Добре проникає у тканини і синовіальну рідину, де його концентрація зростає повільніше, через 4 години досягає більш високих значень, ніж у плазмі крові. Приблизно 35 % виводиться у вигляді метаболітів із калом; близько 65 % метаболізується у печінці і виводиться нирками у вигляді неактивних похідних (у незміненому вигляді виводиться менше 1 %). Період напіввиведення – близько 2 годин; синовіальної рідини – 3-6 годин; при дотримуванні рекомендованого інтервалу між прийомами не кумулює.

Серратіопептидаза проникає крізь стінку шлунка у незміненому вигляді та абсорбується у кишечнику. У незначній кількості визначається у сечі.

Фармацевтичні характеристики

Основні фізико-хімічні властивості: жовтого кольору овальні двоопуклі, з рискою з одного боку таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Термін придатності. 2,5 року.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері із алюмінієвої фольги. По 1 або 3 або 10 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оптімус Дженерікс Лімітед / Optimus Generics Limited.

Місцезнаходження.

Плот № Ес-8, Ес-9, Ес-13 та Ес-14, Ей Пі Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (ВІ), Єдчерла (ЕМ), Махабубнагар, ІН - 509 301, Індія / Plot No S-8, S-9, S-13 & S-14, APIIC, Pharma Sez, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, In-509 301, India.