

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Katadolon, 100 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 100 mg flupirtyny maleinianu (*Flupirtini maleas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie ostrego bólu u osób dorosłych.

Katadolon wolno stosować wyłącznie wtedy, gdy leczenie innymi lekami przeciwbólowymi (np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, słabymi opioidami) jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie należy ustalać w zależności od natężenia bólu i indywidualnej wrażliwości pacjenta.

Flupirtynę należy podawać w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy okres konieczny do osiągnięcia odpowiedniego działania przeciwbólowego.

Czas trwania leczenia nie może przekroczyć 2 tygodni.

Flupirtynę stosuje się zwykle w dawce 100 mg (1 kapsułka produktu Katadolon, połykana w całości) 3 do 4 razy na dobę, w możliwie jednakowych odstępach czasu.

Jeżeli ból jest intensywny, dawkę można zwiększyć do 200 mg (2 kapsułki) 3 razy na dobę. Nie należy przekraczać dawki 600 mg flupirtyny (6 kapsułek) na dobę.

Pacjenci powyżej 65 lat powinni na początku leczenia przyjmować 100 mg (1 kapsułek) rano i wieczorem. Dawkę można następnie zwiększyć, w zależności od intensywności bólu i indywidualnej tolerancji leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek albo z hipoalbuminemią nie powinni zażywać więcej niż 300 mg flupirtyny na dobę (3 kapsułki). Jeżeli konieczne jest podawanie większych dawek, produkt należy stosować pod ścisłą kontrolą.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności flupirtyny u dzieci i młodzieży. Produktu Katadolon nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości (nie gryźć) i popić płynem. W wyjątkowych przypadkach kapsułkę można otworzyć i zażyć tylko jej zawartość. Bardzo gorzki smak można zneutralizować odpowiednim pokarmem np. bananem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na flupirtynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Ryzyko encefalopatii wątrobowej albo istniejące zaburzenia w odpływie żółci, ponieważ może dojść do wystąpienia lub nasilenia się ich objawów;
- Nużliwość mięśni - *myasthenia gravis* (może dojść do zmniejszenia napięcia mięśniowego);
- Pacjenci z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub nadużywający alkoholu nie mogą przyjmować Katadolonu;
- Należy unikać jednoczesnego stosowania flupirtyny z innymi lekami, które mogą powodować polekowe uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.5).

Jak wykazało jedno badanie, u pacjentów ostatnio leczonych z powodu szumów usznych, lub u których występują szumy uszne, Katadolon nie może być stosowany, gdyż może zwiększać ryzyko występowania podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych.

Nie należy stosować produktu w okresie ciąży.

Jeżeli istnieje konieczność podania flupirtyny kobietom karmiącym, należy przerwać karmienie piersią.

Nie należy stosować produktu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia produktem Katadolon należy w odstępach tygodniowych wykonywać badania czynności wątroby, ponieważ zgłaszano podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby w związku z leczeniem flupirtyną.

Jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby lub objawy kliniczne charakterystyczne dla chorób wątroby, należy zaprzestać leczenia produktem Katadolon.

Należy poinformować pacjentów, aby podczas leczenia Katadolonem zwracali uwagę na wszelkie objawy charakterystyczne dla uszkodzenia wątroby (np. utrata łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, ciemne zabarwienie moczu, żółtaczka, świąd) i zaprzestali stosowania produktem Katadolon oraz niezwłocznie zasięgnęli porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek z tych objawów.

Podczas leczenia flupirtyną mogą ulec zafałszowaniu wyniki oznaczeń bilirubiny, urobilinogenu i białka w moczu, wykonywanych przy użyciu testów paskowych, a także oznaczenia stężenia bilirubiny w surowicy krwi.

Większe dawki leku mogą powodować zielone zabarwienie moczu, nie ma to jednak znaczenia klinicznego.

U pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek należy badać stężenie kreatyniny.

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) z zaburzeniami czynności nerek lub hipoalbuminią konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawkowania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania flupirtyny z innymi lekami, które mogą powodować polekowe uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.3).

Flupirtyna może nasilać działanie alkoholu, leków uspokajających i zmniejszających napięcie mięśniowe.

Ponieważ flupirtyna wykazuje duże powinowactwo do białek osocza należy spodziewać się, że podczas jednoczesnego jej stosowania z lekami wiążącymi się w dużym stopniu z białkami może nastąpić ich wyparcie z wiązań z białkami. Interakcje te badano *in vitro* w odniesieniu do diazepam, warfaryny, kwasu acetylosalicylowego, benzylopenicyliny, digoksyny, glibenklamidu, propranololu i klonidyny. Stwierdzono, że tylko w przypadku jednoczesnego stosowania z diazepamem i warfaryną wystąpiło na tyle istotne wyparcie tych leków z wiązań z białkami, że może dochodzić do nasilenia ich działania.

Podczas jednoczesnego stosowania flupirtyny i pochodnych kumaryny zaleca się częstą kontrolę wartości czasu protrombinowego Quick'a aby, jeżeli to konieczne, zmniejszyć dawkę pochodnych kumaryny.

Brak dowodów interakcji z innymi lekami przeciwzakrzepowymi (kwas acetylosalicylowy i podobne).

Należy unikać jednoczesnego podawania flupirtyny z lekami zawierającymi paracetamol albo karbamazepinę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ na płodność i bezpieczeństwo stosowania flupirtyny u kobiet w ciąży nie zostały zbadane. W badaniach reprodukcyjnych na zwierzętach, po podaniu maksymalnych tolerowanych dawek rodzicom, nie stwierdzono wpływu na płodność. W zakresie dawek toksycznych dla matki wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, chociaż badania nie ujawniły działania teratogennego. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Stosowanie flupirtyny nie jest zalecane u kobiet w ciąży oraz u kobiet w okresie reprodukcyjnym nie stosujących środków antykoncepcyjnych.

Laktacja

Badania wykazały, że niewielka ilość maleinianu flupirtyny przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego powodu flupirtyna nie powinna być stosowana przez kobiety karmiące. Jeżeli istnieje konieczność podania flupirtyny kobietom karmiącym, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nawet podczas stosowania leku zgodnie z zaleceniami, może on wpływać na reakcje pacjenta. Jeżeli pacjent odczuwa senność lub zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. Należy pamiętać, że picie alkoholu dodatkowo potęguje niekorzystny wpływ na reakcje pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano możliwe działania niepożądane związane ze stosowaniem flupirtyny w zależności od częstości występowania i z podziałem na układy, których dotyczą.

Częstość określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość

reakcje alergiczne, w pojedynczych przypadkach towarzyszy im podwyższona temperatura ciała, wysypka skórna, pokrzywka oraz świąd.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: brak apetytu

Zaburzenia psychiczne

Często: zaburzenia snu, depresja, niepokój i (lub) nerwowość

Niezbyt często: dezorientacja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, drżenia, bóle głowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: niestrawność, nudności, wymioty, dolegliwości żołądkowe, zaparcia, ból brzucha, suchość błon śluzowych jamy ustnej, wzdęcia, biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Częstość nieznana: zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: pocenie się

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie (ok. 15 % pacjentów), zwłaszcza na początku leczenia.

Wystąpienie większości działań niepożądanych zależy od zastosowanej dawki. Większość z nich ma charakter przemijający i ustępuje podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Zanotowano pojedyncze przypadki przedawkowania w celach samobójczych. Dawka do 5 g flupirtyny powoduje nudności, uczucie wyczerpania, suchość błony śluzowej jamy ustnej, tachykardię, kompulsywny płacz, zaburzenia świadomości.

Zwykle po sprowokowaniu wymiotów, zastosowaniu wymuszonej diurezy, podaniu węgla aktywowanego i uzupełnieniu elektrolitów, pacjent wraca do zdrowia w ciągu 6 do 12 godzin. Nie obserwowano stanów zagrażających życiu.

Badania na zwierzętach wykazały, że przedawkowanie lub zatrucie flupirtyną może wywołać objawy ze strony OUN i potencjalne działanie toksyczne na wątrobę. W razie przedawkowania stosuje się leczenie objawowe. Brak specyficznej odtrutki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BG07.

Flupirtyna jest prototypem nowej klasy związków, selektywnie otwierających neuronalny kanał potasowy (SNEPCO – Selective Neuronal Potassium Channel Opener). Jest nieopiodowym lekiem przeciwbólowym o działaniu ośrodkowym. Nie powoduje przyzwyczajenia, nie prowadzi do rozwoju tolerancji na lek.

Flupirtyna aktywuje sprzężone z białkiem G kanały potasowe w komórkach nerwowych. Wpływ jonów K^+ z komórek powoduje stabilizację ich potencjału spoczynkowego, zmniejszeniu ulega aktywacja błon komórek nerwowych. Pośrednio dochodzi do zahamowania aktywacji receptorów NMDA (receptory kwasu N-metylo-D-asparaginowego), ponieważ blokada tych receptorów przez jony magnezowe nie jest zniesiona, dopóki błony komórkowe są zdepolaryzowane (pośredni antagonizm w stosunku do receptorów NMDA).

W stężeniach terapeutycznych flupirtyna nie łączy się z receptorami α_1 , α_2 , 5HT₁, 5HT₂, dopaminergicznymi, benzodiazepinowymi, opiatowymi, ośrodkowymi muskarynowymi i nikotynowymi.

Flupirtyna wpływa na OUN i wywiera trzy główne działania farmakologiczne:

Działanie przeciwbólowe

W wyniku selektywnego uaktywniania niezależnych od potencjału kanałów potasowych, i wpływu jonów potasowych, potencjał spoczynkowy komórek nerwowych stabilizuje się i komórka nerwowa jest mniej podatna na pobudzenie.

Rezultatem pośredniego antagonizmu flupirtyny w stosunku do receptorów NMDA jest zmniejszenie napływu jonów Ca^{2+} do komórek. Uwrażliwienie z powodu zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} jest osłabione.

W stanie pobudzenia neuronalnego przekazywanie bólowych bodźców nocyceptywnych ulega zahamowaniu.

Działanie zmniejszające napięcie mięśni

Opisany wyżej efekt przeciwbólowy w stężeniach terapeutycznych jest czynnościowo zwiększony poprzez wychwyt jonów Ca^{2+} przez mitochondria. Związane jest to z hamowaniem przekąźnictwa neuronalnego do neuronów ruchowych i skutkuje działaniem na interneurony, powodując zmniejszenie napięcia mięśni.

Wpływ na procesy nasilania się bólu i przechodzenia bólu w stan przewlekły

Procesy nasilania się bólu i przechodzenia w stan przewlekły są procesami przewodzenia neuronalnego. Poprzez pobudzenie procesów wewnątrzkomórkowych dochodzi do tak zwanego mechanizmu „nakręcania” („wind-up”), który intensyfikuje odpowiedź na kolejne bodźce. Receptory NMDA w znacznym stopniu wyzwalają te zmiany (ekspresja genowa). Ich pośrednia blokada poprzez flupirtynę przeciwdziała klinicznemu uczuciu nasilania się bólu. Jeżeli zjawisko to już nastąpiło, stabilizacja potencjału błony powoduje odwrócenie procesu i w ten sposób wrażliwość bólowa zmniejsza się.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym około 90 % flupirtyny absorbowane jest z przewodu pokarmowego; po podaniu doodbytniczym wartość ta wynosi około 70 %. Względna biodostępność flupirtyny w postaci doustnej wynosi 84 ± 7 %. Po $1,6 \pm 1$ godz. osiągane jest c_{max} flupirtyny wynoszące $1,7 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$.

Dystrybucja

Flupirtyna w 84 % wiąże się z białkami osocza. Stężenia flupirtyny w osoczu są proporcjonalne do podanej dawki.

Metabolizm

Około 75% podanej dawki flupirtyny metabolizowane jest w wątrobie. Metabolit M1 (2-amino-3-acetamino-6-[4-fluoro]-benzloaminopirydyna) powstaje w wyniku hydrolizy (I faza reakcji) struktury uretanu oraz acetylacji (II faza) postaci aminowej. Metabolit ten posiada około 25% aktywności przeciwbólowej flupirtyny i wspomaga jej działanie. Inny metabolit (M2) powstaje w wyniku utlenienia (I faza) reszty p-fluorobenzylu i następnie sprzężenia (faza II) otrzymanego kwasu p-fluorobenzoowego z glicyną. Metabolit M2 nie jest aktywny biologicznie. Nie potwierdzono, które izoenzymy biorą głównie udział w rozkładzie związku na drodze utlenienia. Dla flupirtyny można przewidywać tylko nieliczne możliwości interakcji.

Eliminacja

Całkowity klirens to $4,1 \pm 0,5$ ml/min/kg. Większa część leku (69%) wydalana jest w moczu: 27% to substancja macierzysta niezmetyabolizowana, 28% - metabolit M1 (acetylowy), 12 % - metabolit M2 (kwas p-fluorohipurowy), pozostałość to kilka mniej istotnych metabolitów o nieustalonej jeszcze budowie. Mała część dawki wydalana jest z żółcią i kałem. Okres półtrwania wynosi około $7,9 \pm 1,8$ godziny (10 godzin dla substancji macierzystej i metabolitu M1), co jest korzystne dla działania przeciwbólowego. Po podaniu wielokrotnych dawek pacjentom w podeszłym wieku stwierdzono u nich wydłużenie okresu półtrwania (patrz punkt 4.2). U pacjentów z niewydolnością wątroby okres półtrwania flupirtyny wydłuża się do 8,5 godz. U pacjentów w podeszłym wieku istotnie wydłuża się okres półtrwania, zwiększa c_{max} i AUC.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych na zwierzętach doświadczalnych maleinian flupirtyny w zakresie dawek terapeutycznych nie wpływał ani na czynność ani na morfologię badanych narządów i układów.

Stosowany w dużych dawkach, szczególnie w leczeniu stanów ostrych, wywierał hamujący wpływ na OUN i działał toksycznie na wątrobę.

W badaniach interakcji z innymi lekami, a w szczególności z niesteroidowymi przeciwbólowymi nie stwierdzono zmiany działania toksycznego, również w odniesieniu do wpływu na czynność wątroby, który występował podczas krótkookresowych i długookresowych badań z zastosowaniem maleinianu flupirtyny u dwóch gatunków zwierząt (myszy i szczury). Przystosowanie do obciążenia metabolicznego charakteryzowało się niewielkim wzrostem aktywności enzymów wątrobowych w zakresie fizjologicznym, zwiększeniem masy wątroby ze słabym pobudzeniem aktywności enzymów i nieznacznym zwiększeniem (w porównaniu z grupą kontrolną) ilości martwiczych komórek wątrobowych, które były jednak regenerowane w czasie ciągłego podawania leku.

W zależności od stosowanego testu, ustalone w badaniu toksyczności przewlekłej i w badaniach rozrodczości dawki nietoksyczne przekraczały trzykrotnie maksymalną dobową dawkę terapeutyczną dla ludzi.

Badania przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* nie wykazały działania mutagennego.

W badaniach przeprowadzonych na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że ogniskowa hiperplazja komórek wątroby w badaniu na myszach jest rezultatem ich reakcji przystosowawczych do obciążenia metabolicznego wywołanego przedłużonym podawaniem dużych dawek maleinianu flupirtyny.

W badaniach reprodukcyjnych, podając maksymalne tolerowane dawki rodzicom, nie stwierdzono wpływu ani na płodność, ani na rozwój płodu. Nawet duże (potencjalnie toksyczne dawki) nie wykazywały działania teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Kopowidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład kapsułki żelatynowej:
żelatyna,
woda oczyszczona,
żelaza tlenek czerwony (E 172),
tytanu dwutlenek (E 171),
sodu laurylosiarczan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1, 3 lub 5 blistrów PVC/Al zawierających po 10 kapsułek w tekturowym pudełku

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11504

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 kwietnia 2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**