

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Katadolon 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 100 mg flupirtīna maleāta (*Flupirtini maleas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas

4. KLĪNISKIE DATI

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Akūtas un hroniskas sāpes, piemēram:

- kakla un kustību muskuļu sāpīgas muskuļu spazmas;
- spiedošas galvassāpes;
- audzēju izraisītas sāpes;
- dismenoreja;
- sāpes pēc traumatoloģiskām/ortopēdiskām operācijām un ievainojumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Devas jāpielāgo sāpju intensitātei un pacienta individuālajai jutībai.

Lieto pa 1 Katadolon kapsulai 3-4 reizes dienā, ievērojot vienādus intervālus starp devām; kapsulas jānorij veselas, nesakošļājot, uzdzerot šķidrumu.

Ja sāpes ir spēcīgas, devu var palielināt līdz 2 kapsulām 3 reizes dienā. Nedrīkst pārsniegt 600 mg flupirtīna maleāta dienas devu (ekvivalenta 6 Katadolon kapsulām).

Lietošanai bērniem (vecākiem par 6 gadiem) priekšroka dodama flupirtīna supozitorijiem. Kopējā rektālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 300 mg.

Ārstēšanas sākumā pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, jālieto pa 1 Katadolon kapsulai no rīta un vakarā. Devu var palielināt atkarībā no sāpju intensitātes un zāļu panesamības.

Pacienti ar izteikti ierobežotu nieru funkciju vai hipoalbuminēmiju nedrīkst pārsniegt 300 mg flupirtīna maleāta dienas devu (ekvivalenta 3 Katadolon kapsulām). Ja nepieciešamas lielākas devas, pacients rūpīgi jānovēro.

Lietošanas veids

Kapsulas jānorij veselas, nesakošļājot, ar pietiekami daudz šķidruma (ieteicams ūdeni). Ja iespējams, zāļu ieņemšanas laikā ķermeņa augšdaļai jābūt vertikālā stāvoklī.

Izņēmuma gadījumos kapsulas var atvērt un lietot/ievadīt tikai to saturu (lietojot, piemēram, zondi).

Cieto kapsulu satura ļoti rūgto garšu ieteicams neitralizēt ar piemērotu barību (piemēram, banānu).

Lietošanas ilgums

Par lietošanas ilgumu katrā individuālā gadījumā lemj ārsts.

Tā kā flupirtīns tiek metabolizēts galvenokārt aknās (skatīt apakšpunktu 5.2.), tā ilgstošas lietošanas gadījumā nepieciešams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu (transamināžu) rādītājus. To izmaiņas rūpīgi jānovēro, īpaši salīdzinājumā ar pirmsterapijas rādītājiem, lai iespējamu aknu bojājumu varētu diagnosticēt tā agrīnā stadijā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret flupirtīna maleātu un/vai jebkuru no palīgvielām.

Katadolon nedrīkst lietot pacienti ar hepatiskās encefalopātijas risku, kā arī pacienti ar holestāzi, jo var attīstīties vai saasināties encefalopātija vai ataksija.

Tā kā flupirtīna maleāts atslābina muskuļu tonusu, ar Katadolon nedrīkst ārstēt pacientus ar *myasthenia gravis*.

Bērni līdz 6 gadu vecumam nedrīkst lietot flupirtīnu jebkādā zāļu formā.

Tā kā flupirtīna maleāts tiek metabolizēts galvenokārt aknās, Katadolon nedrīkst lietot pacienti ar aknu slimībām anamnēzē un alkoholiķi.

Pacienti ar nesen ārstētu vai aktīvu tinnītu nedrīkst lietot Katadolon, jo viens pētījums uzrādīja, ka pacientiem ar tinnītu, kas tiek ārstēti ar Katadolon, var rasties palielināts aknu enzīmu paaugstināšanās risks.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar ierobežotu aknu vai nieru funkciju jākontrolē aknu enzīmu un kreatinīna laboratorisko izmeklējumu rādītāji.

Pacientiem, vecākiem par 65 gadiem, vai pacientiem ar izteikti ierobežotu nieru funkciju vai hipoalbuminēmiju nepieciešama devu pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.2.).

Ārstēšanās laikā ar flupirtīna maleātu var iegūt nepatiesi pozitīvus bilirubīna, urobilirubīna un proteīnūrijas testu rezultātus, pārbaudes veicot ar urīna testa sloksnītēm. Var tikt simulētas arī reakcijas uz testa metodēm kvantitatīvai seruma bilirubīna noteikšanai.

Lielākas zāļu devas var izraisīt urīna nokrāsošanos zaļā krāsā, kam nav klīniskas nozīmes.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Katadolon var pastiprināt alkohola, kā arī sedatīvo līdzekļu un zāļu, kas mazina muskuļu tonusu, iedarbību.

Flupirtīna intensīvās saistības ar olbaltumvielām rakstura dēļ var sagaidīt, ka tas izspiedīs no šādas saistības citas vienlaicīgi lietotas, ar olbaltumvielām cieši saistītas zāles. Atbilstoši *in vitro* pētījumi tika veikti ar diazepāmu, varfarīnu, acetilsalicilskābi, benzilpenicilīnu, digitoksīnu, glibenklamīdu, propranololu un klonidīnu. Tikai varfarīna un diazepāma gadījumā izspiešana no saistības ar albumīnu bija tik nozīmīga, ka ar šo zāļu pastiprinātu iedarbību nevarēja nerēķināties, tās vienlaicīgi lietojot ar flupirtīna maleātu.

Tādēļ, vienlaicīgi lietojot Katadolon ar kumarīna atvasinājumiem, rekomendē biežāk pārbaudīt *Quick* testa rādītājus, lai izslēgtu iespējamo mijiedarbību un nepieciešamības gadījumā samazinātu kumarīna devas. Nav pierādījumu par mijiedarbību ar citiem antikoagulantiem (piemēram, acetilsalicilskābe un tml.).

Ja Katadolon lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas tiek metabolizētas galvenokārt aknās, ārstēšanas sākumā un pēc tam regulāri jākontrolē aknu enzīmu rādītāji. Jāizvairās no flupirtīna maleāta un zāļu, kas satur paracetamolu vai karbamazepīnu, vienlaicīgas lietošanas.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Flupirtīna lietošanas drošība grūtniecēm nav pietiekami izpētīta. Eksperimentālos pētījumos dzīvniekiem flupirtīna lietošana uzrādīja reproduktīvu toksicitāti mātes toksiskajā diapazonā, bet ne teratogenitāti. Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Flupirtīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas īpaši nepieciešams.

Pētījumi līdz šim uzrādījuši, ka flupirtīns procentuāli nelielā daudzumā nokļūst mātes pienā. Tādēļ flupirtīnu nevajadzētu lietot krūts barošanas laikā, izņemot gadījumus, kad tas īpaši nepieciešams. Šādā gadījumā zīdaiņa barošana ar krūti jāpārtrauc.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pat lietojot šīs zāles atbilstoši ārsta norādījumiem, tās var ietekmēt pacienta reakcijas spēju. Pacienti, kuriem, lietojot Katadolon, parādās miegainība vai reibonis, nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, it īpaši, ja vienlaicīgi lietots alkohols.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādību biežums klasificēts saskaņā ar šādiem nosacījumiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($> 1/1000$ to $\leq 1/100$), reti ($> 1/10\ 000$ līdz $\leq 1/1000$), ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$), tostarp atsevišķi ziņojumi, nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Imūnās sistēmas traucējumi

Retāk: hipersensitivitāte.

Izolētos gadījumos: alerģiskas reakcijas ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru, iespējamu manifestāciju ar izsitumiem uz ādas, nātreni, niezi.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: apetītes trūkums.

Psihiski traucējumi

Bieži: miega traucējumi, depresija, nemiers/nervozitāte.

Retāk: apjukums.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, trīce, galvassāpes.

Acu bojājumi

Reti: redzes traucējumi.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: dispepsija, slikta dūša, vemšana, kuņģa darbības traucējumi, aizcietējums, sāpes vēderā, sausa mute, gāzu uzkrāšanās, caureja.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: paaugstināts transamināžu līmenis (galvenokārt atgriezeniski pēc flupirtīna devas pazemināšanas vai atcelšanas), hepatīts (akūts vai hronisks, ar dzelti vai bez dzeltes, ar vai bez holestāzes).

Biežums nav zināms: atsevišķos gadījumos ir ziņojumi par aknu mazspēju.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: svīšana.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: nogurums (apmēram 15% pacientu), pārsvarā ārstēšanas sākumā.

Blakusparādības galvenokārt ir atkarīgas no devas. Daudzos gadījumos tās ir atgriezeniskas - izzūd ārstēšanas kursa gaitā vai ir atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

4.9. Pārdozēšana

Ir zināmi atsevišķi pārdozēšanas gadījumi nolūkā izdarīt pašnāvību. Lietojot līdz 5 g flupirtīna maleāta, radās šādi simptomi: slikta dūša, nespēks, tahikardija, nepārvaramas raudas, miegainība, apziņas aptumšošanās, sausa mute.

Pēc vemšanas vai forsētās diurēzes izraisīšanas, aktivētās ogles un elektrolītu infūziju ievadīšanas pacienta labsajūta atjaunojās 6-12 stundu laikā. Dzīvību apdraudoši stāvokļi nav novēroti.

Eksperimenti ar dzīvniekiem liecina, ka pārdozēšana vai intoksikācija var izraisīt centrālās nervu sistēmas simptomus un hepatotoksicitāti sakarā ar aknu paaugstinātu metabolisku stresu. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai. Antidots nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: ne-opioīdu analgētiskais līdzeklis

ATĶ kods: N02BG07

Flupirtīns ir selektīvo neirālo kālija kanālu atvērēju (Selective Neuronal Potasium Channel Opener) SNEPCO grupas prototips. Tas ir ne-opioīdu analgētiskais līdzeklis, kas darbojas uz centrālo nervu sistēmu, neizraisot pieradumu vai tolerances attīstību.

Flupirtīns aktivē ar G-proteīnu-saistītos nervu šūnas K^+ kanālus. K^+ noplūde izraisa membrānas miera potenciāla stabilizēšanu, rezultātā tiek mazināta nervu šūnas membrānas aktivācija. Tas netieši inhibē NMDA receptoru aktivāciju, jo Mg^{2+} šos kanālus nosprosto, līdz šūnas membrāna tiek depolarizēta (netiešais flupirtīna un NMDA receptoru antagonisms).

Terapeitiskās koncentrācijās flupirtīns nesaistās pie α_1 , α_2 , 5HT₁, 5HT₂, dofamīna, benzodiazepīna, opiātu, centrālajiem muskarīnerģiskajiem vai nikotīnerģiskajiem receptoriem.

Šai vielai, kas darbojas uz centrālo nervu sistēmu, piemīt 3 galvenie efekti:

Analgētiskā iedarbība

Izraisot selektīvu no neirona tonusa neatkarīgo K^+ kanālu atvēršanos un ar to saistīto K^+ izplūdi, tiek stabilizēts nervu šūnas miera potenciāls. Neirons ir mazāk uzbudināms.

Flupirtīna un NMDA receptoru netieša antagonisma rezultātā neironi tiek pasargāti no Ca^{2+} ieplūdes.

Tādējādi tiek neitralizēts intracelulārā Ca^{2+} līmeņa paaugstināšanās sensitizācijas efekts.

Neirālā uzbudinājuma stāvoklī atbilstoši tiek inhibēta pieaugošo nociceptīvo impulsu pārvade.

Muskuļus relaksējošā iedarbība

Saistībā ar terapeitiski nozīmīgām koncentrācijām augstāk minēto analgētisko darbību funkcionāli pastiprina mitohondrijos konstatētais efekts, kas veicina Ca^{2+} uzņemšanu. Tas ir saistīts ar neitrālās transmisijas uz

motoneironiem inhibēšanu un atbilstošu iedarbību uz interneironiem, tādējādi izraisot muskuļus relaksējošu efektu. Tas tomēr nav galvenais miorelaksējošais (muskuļus relaksējošais) efekts, bet tas galvenokārt ir efekts, kas izraisa muskuļu tonusa atslābināšanos.

Ietekme uz hronifikācijas procesiem

Hronifikācijas procesi ir neirālās vadīšanas procesi, ko izraisa neirālo funkciju plastiskums.

Caur intracelulāro procesu indukciju neirālo funkciju plastiskums izraisa tā saucamo *wind-up* mehānismu, kas intensificē atbildes reakciju uz sekojošiem impulsiem. NMDA receptoriem ir īpaša nozīme šo izmaiņu izraisīšanā (ģēnu ekspresija). To netiešā blokāde ar flupirtīnu izraisa nomākumu. Tādējādi notiek sāpju hronifikācijas (klīniskais ekvivalents) neitralizēšana. Ja sāpes jau ir hronificētas, membrānas potenciāla stabilizēšana veicina sāpju atmiņas “izdzēšanu”, tādējādi mazinot sāpju jutību.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas apmēram 90% un pēc rektālas lietošanas apmēram 70% flupirtīna tiek absorbēti no kuņģa-zarnu trakta.

Apmēram 75% flupirtīna tiek metabolizēti aknās.

Metabolīts M_1 (2-amino-3-acetamino-6-[4-fluor]-benzilaminopiridīns) ir uretāna struktūras hidrolīzes (I reakcijas fāze) un amīna acetilēšanas (II reakcijas fāze) rezultāts. Šim metabolītam piemīt apmēram 25% flupirtīna analgētiskās efektivitātes, tādējādi to pastiprinot. Cits metabolīts veidojas p-fluorbenzil- atlikuma oksidatīvā šķelšanā (reakcijas I fāze) un tai sekojošā iegūtās p-fluorbenzozkābes saistībā ar glicerīnu (reakcijas II fāze). Šis metabolīts (M_2) ir bioloģiski neaktīvs.

Līdz šim nav izpētīts, kurš izoenzīms dominē oksidatīvās noārdīšanas metabolismā (neliela daļa).

Ir sagaidāms, ka flupirtīnam piemīt tikai neliels mijiedarbības potenciāls.

Lielākā devas daļa (69%) tiek izdalīta caur nierēm. Šī daļa sastāv no 27% neizmainītas aktīvās vielas, 28% metabolīts M_1 (acetilmetabolīts), 12% metabolīts M_2 (p-fluorhipūrskābe); atlikusī daļa ($\frac{1}{3}$) sastāv no vairākiem sekundāriem metabolītiem ar vēl neidentificētu struktūru.

Neliela devas daļa tiek izvadīta arī ar žulti un fekālijām.

Plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 7 stundas (vai 10 stundas, summējot aktīvo vielu un metabolītu M_1), kas analgētiskiem līdzekļiem ir labs rādītājs. Līmenis plazmā ir proporcionāls devai.

Novērots, ka pēc atkārtotas lietošanas eliminācijas pusperiods vecāka gadagājuma pacientiem ir pagarināts (skatīt apakšpunktu 4.2.).

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Toksikoloģijas pētījumos ar dzīvniekiem optimālo efektīvo devu farmakodinamiskajā spektrā flupirtīna maleāts ne funkcionāli, ne toksikoloģiski neietekmēja nevienu orgānu vai orgānu sistēmu.

Ļoti lielas devas, īpaši akūtu slimību ārstēšanā, izraisīja identificējamu centrālās nervu sistēmas depresiju un potenciālu hepatotoksicitāti paaugstināta metaboliskā stresa uz aknām dēļ.

Akūtas un subhroniskas mijiedarbības ar citām zālēm, īpaši nesteroīdiem analgētiskiem līdzekļiem, eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta nekāda atsevišķo komponentu toksiskās iedarbības intensifikācija vai modifikācija. Tas īpaši attiecas uz metabolisko stresu uz aknām flupirtīna maleāta akūtās un hroniskās toksicitātes pētījumos divām dzīvnieku sugām (peles un žurkas). Adaptāciju pret šo metabolisko stresu raksturoja neliela aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanās fizioloģiskajās robežās, aknu masas palielināšanās ar vāju enzīmu indukciju un neliels nekrozes pieaugums, salīdzinot ar kontroli, atsevišķām aknu šūnām, kas pēc ilgstošas vielas ievadīšanas tomēr reģenerējās.

Atkarībā no testa plāna hroniskās toksicitātes testos un reprodukcijas pētījumos noteiktās netoksiskās devas apmēram 3 reizes pārsniedza cilvēka maksimālo terapeitisko dienas devu. *In vitro* un *in vivo* pētījumos netika iegūti norādījumi par mutagēnu iedarbību.

Kancerogenitātes pētījumi ar pelēm un žurkām neatklāja nekādu kancerogēnu potenciālu. Šķiet, ka var droši apgalvot, ka aknu šūnu nodulārās hiperplāzijas, ko novēroja pētījumos ar pelēm, ir šūnu adaptācijas rezultāts pret metabolisko stresu pēc ilgstošas flupirtīna maleāta ievadīšana lielās devās.

Ievadot maksimālās panesamās devas dzīvniekiem, reprodukcijas toksicitātes testos netika konstatēta ne ietekme uz auglību, ne arī uz pēcnācēju attīstību. Teratogēnās iedarbības nebija, pat lietojot ļoti lielas toksiskas devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kalcija hidroģenfosfāts, kopovidons, magnija stearāts, bezūdens koloidāls silīcija dioksīds, titāna dioksīds (E171) un sarkanais dzelzs oksīds (E172), želatīns, nātrijs laurilsulfāts.

6.2. Nesaderība

Nav zināma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz +25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Alumīnija folijas blisteri.

Iepakojumā 10 , 30 , 50 cietās kapsulas un slimnīcas iepakojums ar 200 cietajām kapsulām (10x20).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10,
3542 DR Utrecht, Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

03-0090

9. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2011. gada augusts