

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Katadolon[®] S Long 400 mg tablete s produženim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: flupirtinmaleat.

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 400 mg flupirtinmaleata.

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za primjenu pri akutnoj i kroničnoj boli, npr.:

- pri bolnoj napetosti posturalnih mišića i mišića lokomotornog sistema.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli uzimaju jednu Katadolon tabletu s produženim oslobađanjem u jednokratnoj dozi. To je ujedno ukupna dnevna doza. Ako se tom dozom ne može postići primjeren nadzor nad bolovima, dostupne su i druge formulacije drugih jačina.

Ako nije propisano drugačije, uzima se 1 tableta s produženim oslobađanjem na dan, s nešto vode i bez žvakanja.

Na početku liječenja, bolesnici stariji od 60 godina, i oni sa značajno oslabljenom funkcijom bubrega, trebaju uzimati po ½ tablete s produženim oslobađanjem jedanput na dan. Ovisno o jačini boli i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati na 1 tabletu s produženim oslobađanjem jedanput na dan.

U bolesnika sa značajno oslabljenom funkcijom bubrega ne smije se premašiti dnevna doza od 400 mg flupirtinmaleata (jedna Katadolon tableta s produženim oslobađanjem). Bude li dozu trebalo dalje povećavati drugim formulacijama flupirtina, te bolesnike treba medicinski nadzirati.

Katadolon tablete nisu prikladne za bolesnike s hipoalbuminemijom jer u tih bolesnika lijek nije ispitan.

Način primjene

Tablete s produženim oslobađanjem treba uzimati s dovoljno tekućine (po mogućnosti vode), bez žvakanja.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja u svakom pojedinom slučaju određuje liječnik.

Budući da se flupirtin uglavnom metabolizira u jetri (vidjeti poglavlje 5.1), pri produženoj primjeni treba redovito provjeravati razine jetrenih enzima (transaminaze), da se uoči mogući porast vrijednosti, naročito u usporedbi s vrijednostima prije početka liječenja, kako bi se što prije uočilo moguće oštećenje jetre.

4.3. Kontraindikacije

Potvrđena preosjetljivost na flupirtinmaleat ili na koji od pomoćnih sastojaka lijeka.

Katadolon tablete ne treba davati bolesnicima s rizikom od jetrene encefalopatije, ni onima s kolestazom, jer se u njih mogu javiti encefalopatija ili ataksija, ili se one mogu pogoršati.

Zbog opuštajućeg učinka flupirtinmaleata na mišiće, Katadolon tablete ne treba davati bolesnicima s mijastenijom gravis.

Imajući u vidu činjenicu da se flupirtinmaleat pretežno metabolizira u jetri, Katadolon tablete ne treba davati bolesnicima s od ranije prisutnom bolešću jetre, ni onima koji zloupotrebljavaju alkohol.

Katadolon tablete ne treba davati bolesnicima koji su se nedavno oporavili od tinitusa, ni onima s tinitusom, jer je jedno ispitivanje pokazalo da se u bolesnika s tinitusom koji uzimaju Katadolon tablete mogu povećati rizik od povišenih razina jetrenih enzima.

Katadolon tablete nisu prikladne za djecu.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnicima starijima od 65 godina sa značajno oslabljenom funkcijom bubrega, dozu treba smanjiti (vidjeti poglavlje 4.2).

U bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre i bubrega indicirano je praćenje razina jetrenih enzima i kreatinina.

Katadolon tablete nisu prikladne za bolesnike s hipoalbuminemijom.

Tokom liječenja flupirtinmaleatom mogući su lažno pozitivni nalazi pri određivanju bilirubina, urobilinogena i urinarnih proteina test-trakama. Lažni se nalazi mogu dobiti i kvantitativnim metodama određivanja serumskog bilirubina.

U izoliranim je slučajevima moguće zeleno obojenje urina, no to nema kliničkog značaja.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Katadolon tablete mogu pojačati djelovanje alkohola i lijekova koji djeluju kao sedativi ili mišićni relaksatori.

Budući da se flupirtin u visokom stupnju veže na proteine plazme, vjerojatno će, pri istodobnoj primjeni, istiskivati druge lijekove koji se također u visokom stupnju vežu na proteine. Odgovarajuća ispitivanja *in vitro* provedena su s diazepamom, varfarinom, acetilsalicilatnom kiselinom, benzilpenicilinom, digitoksinom, glibenklamidom, propranololom i klonidinom. Samo je u slučaju varfarina i diazepamama istiskivanje lijeka vezanog na albumin doseglo takvu razinu da se, pri njihovoj istodobnoj primjeni s flupirtinmaleatom, ne može isključiti pojačano djelovanje tih lijekova.

Stoga se pri primjeni Katadolon tableta istodobno s derivatima kumarina (npr. varfarina) preporučuju češće provjere protrombinskog vremena, da se isključi bilo kakav mogući učinak, i da se doza kumarina može primjereno smanjiti, bude li potrebno. Nema dokaza o interakciji s drugim antikoagulansima (uključujući acetilsalicilnu kiselinu).

Ako se Katadolon tablete daju istodobno s drugim lijekovima koji se također uglavnom razgrađuju u jetri, u prikladno vrijeme i u pravilnim vremenskim razmacima treba određivati razine jetrenih enzima. Treba izbjegavati kombinacije flupirtinmaleata i lijekova koji sadrže paracetamol ili karbamazepin.

Katadolon tablete ne treba davati u trudnoći ni tokom dojenja (vidjeti poglavlje 4.3).

4.6. Trudnoća i dojenje

Nema kliničkih podataka o primjeni Katadolon tableta u trudnoći. U ispitivanjima u životinja flupirtin je pokazao reproduksijsku toksičnost u rasponu doza koje su izazivale maternalnu toksičnost, ali nije pokazao teratogenost (vidjeti poglavlje 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Katadolon tablete ne treba davati tokom trudnoće, osim ako doista nije nužno.

Dosadašnja su ispitivanja pokazala da se flupirtin u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Stoga Katadolon tablete ne treba davati za vrijeme dojenja, ako doista nije nužno. Ako je uzimanje lijeka apsolutno potrebno, dojenje se mora prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama)

Čak i ako se uzima prema uputi, lijek može utjecati na sposobnost reagiranja. Bolesnici u kojih se tokom liječenja Katadolon tabletama javi pospanost ili omaglica ne smiju upravljati vozilima ni raditi na mašinama. To se osobito odnosi na interakciju s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su prema učestalosti razvrstane kako slijedi:

vrlo često: ($\geq 1/10$)

često: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

manje često: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rijetko: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

nepoznato (učestalost nije moguće očekivati na osnovu dostupnih podataka)

Niže navedene nuspojave, uključujući vrlo rijetke prijave i izolirane slučajeve, zabilježene su u nadziranim kliničkim ispitivanjima i tokom kliničke primjene flupirtin maleata koji je uzimalo više od 1,5 milijuna bolesnika.

Vrlo često ($\geq 10\%$): umor (u oko 15% bolesnika), naročito na početku liječenja.

Često ($\geq 1\%$ - $< 10\%$): omaglica, žgaravica, mučnina/povraćanje, želučane tegobe, zatvor, poremećaji sna, valovi znojenja, anoreksija, depresija, tremor, glavobolja, bol u trbuhu, suha usta, agitacija/nervoza, flatulencija, proljev.

Manje često ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$): smetenost, poremećaji vida i alergijske reakcije. Alergijske se reakcije, uključujući izolirane slučajeve hipertermije, mogu očitovati simptomima poput osipa, urtikarije i pruritusa.

Vrlo rijetko ($< 0,01\%$): povišene vrijednosti transaminaza (nakon smanjenja doze ili obustave flupirtin maleata uglavnom su prolazile), hepatitis izazvan lijekom (akutni ili kronični, sa žuticom ili bez nje, praćen kolestazom ili bez nje).

Nepoznato : Prijavljeni su pojedinačni slučajevi zatajena jetre
Nuspojave uglavnom ovise o dozi. S nastavkom liječenja, ili nakon obustave lijeka, u mnogim slučajevima prolaze.

4.9. Predoziranje

Bilo je izoliranih slučajeva predoziranja s namjerom izvršenja suicida, u kojima su se nakon uzimanja do 5 g flupirtinmaleata javili sljedeći simptomi: mučnina, iscrpljenost, tahikardija, plačljivost, stupor, smanjena svijest, suha usta.

Oporavak je nastupao za 6 do 12 sati nakon emeze ili primjene forsirane diureze, aktiviranog ugljena i infuzija elektrolita. Stanja opasna za život nisu zamijećena.

Na temelju podataka dobivenih pokusima u životinja, vjerojatni događaji pri predoziranju ili intoksikaciji su pojave povezane sa središnjim nervnim sistemom i moguća hepatotoksičnost u obliku pojačanog metaboličkog stresa za jetru. Liječenje mora biti simptomatsko. Nema poznatog antidota.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

N02BG07 – Pripravci koji djeluju na nervni sistem; Analgetici; Ostali analgetici i antipiretici; Ostali analgetici i antipiretici.

Flupirtin je prototip tvari iz skupine SNEPCO (Selective Neuronal Potassium Channel Openers, selektivni otvarač kalijevih kanala neurona). To je neopioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sistem. Ne izaziva navikavanje i ne razvija toleranciju.

Flupirtin u živčanim stanicama aktivira s G proteinom povezane K^+ -kanale, «ispravljачe prema unutra». Izlaskom K^+ stabilizira se membranski potencijal u mirovanju; time se potiskuje aktivacija membrana nervnih stanica. Time se neizravno inhibira i aktivacija NMDA receptora jer se blokada tih receptora magnezijevim ionima ne ukida sve dok ne nastupi depolarizacija stanične membrane (neizravni antagonizam NMDA receptora).

Flupirtin se pri terapijski mjerodavnim koncentracijama ne veže na α_1 , α_2 , 5HT₁, 5HT₂, dopaminske, benzodiazepinske, opijadne, centralne muskarinergične ni nikotinergerične receptore.

Te tvari s centralnim djelovanjem imaju tri niže navedena glavna učinka.

Analgetski učinak

Zahvaljujući selektivnom otvaranju o naponu neovisnih K^+ -kanala nervnih stanica i s njim povezanim izlaskom K^+ , stabilizira se potencijal nervnih stanica u mirovanju. Neuron postaju slabije podražljivi.

Posljedični neizravni NMDA antagonizam flupirtina štiti neurone od ulaska Ca^{2+} . Tako se pufirira senzibilizirajući učinak porasta koncentracije Ca^{2+} u stanici.

Stoga se tokom podraživanja neurona inhibira prijenos aferentnih nociceptivnih impulsa.

Smanjenje napetosti mišića

Farmaceutske učinke zahvaljujući kojima se postiže analgetsko djelovanje, funkcijski pojačava stimulacija unosa Ca^{2+} u mitohondrije, koja nastupa pri terapijski mjerodavnim koncentracijama lijeka. Učinak na opuštanje mišića posljedica je inhibicije prijenosa impulsa do motornih neurona i odgovarajućeg učinka na interneurone. Time se prvenstveno postiže smanjenje napetosti mišića, a ne relaksacija mišića općenito.

Učinak na kronifikacijske procese

Procese kronifikacije treba shvatiti kao procese provođenja koji su posljedica plastičnosti funkcija nervnih stanica.

Indukcijom unutarstaničnih procesa, zbog plastičnosti funkcija neurona, pokreće se mehanizam poznat kao «wind up», koji vodi k pojačanju odgovora na novodolazeće impulse. Za pokretanje tih promjena naročito su važni NMDA receptori (njihov genski izražaj). Neizravna blokada tih receptora flupirtinom rezultira njihovom supresijom. Time se sprječava klinički mjerodavna kronifikacija boli ili se, u slučajevima kada kronifikacija već postoji, stabilizacijom membranskog potencijala pospješuje uklanjanje memorije za bol i tako smanjuje osjetljivost na bol.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene iz probavnog se sistema apsorbira oko 90 % flupirtina, a nakon rektalne primjene oko 70 % flupirtina.

Oko $\frac{3}{4}$ primijenjene doze flupirtina metabolizira se u jetri.

Tokom metaboličkog se procesa, hidrolizom uretanske strukture (I. faza redukcije) i aciliranjem nastalog amina (II. faza redukcije) stvara metabolit M1 [2-amino-3-acetamino-6-(4-fluoro)-benzilaminopiridin]. Taj metabolit posjeduje oko jedne četvrtine analgetskog potencijala flupirtina i stoga doprinosi učinku flupirtina.

Drugi metabolit nastaje oksidacijskim cijepanjem (I. faza reakcije) preostalog p-fluorobenzila i potom konjugacijom (II. faza reakcije) nastale p-fluorobenzojeve kiseline s glicinom. Taj metabolit (M2) nije biološki djelatan.

Do sada nisu provedena ispitivanja koja bi pokazala koji je enzim prvenstveno uključen u (manje značajnu) razgradnju putem oksidacije.

Drži se da je sposobnost stupanja flupirtina u interakcije slaba.

Najveći dio primijenjene doze (69 %) uklanja se putem bubrega. Taj dio čini 27 % nepromijenjene matične tvari, 28 % metabolita M1 (acetilni metabolit), 12 % metabolita M2 (p-fluorohipurna kiselina); preostalu trećinu čini nekoliko slabo zastupljenih metabolita čiju strukturu tek treba rasvijetliti.

Malen se dio doze izlučuje i u žuč i feces.

Vrijeme poluživota u plazmi iznosi oko 15 sati, a može se skratiti istodobnim uzimanjem hrane. Glavni se metabolit izlučuje nešto sporije (vrijeme polueliminacije iz plazme je, redom, 20 sati i 16 sati).

Razine flupirtina u plazmi razmjernu su dozi u rasponu doza od 50 do 300 mg. U starijih bolesnika (≥ 65 godina) koji su uzimali po jednu Katadolon tabletu s produženim oslobađanjem tokom 7 dana, i u kojih su razine lijeka općenito češće mjerene, uočena je veća površina pod krivuljom koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC_{0-24h}) od 22,9 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ u odnosu na kontrolnu skupinu mlađih zdravih ispitanika u kojih je iznosila 16,8 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, te duže vrijeme poluživota ($t_{1/2}$ 23,72 vs. 15,94 h). Uz to, veća vrijednost AUC_{0-24h} od 23,11 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ u odnosu na 16,8 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, kao i duže vrijeme poluživota ($t_{1/2}$ 20,10 h vs. 15,94 h) uočeni su u bolesnika sa značajno oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) u usporedbi s kontrolnom skupinom (vidjeti također poglavlje 4.2).

Farmakokinetika Katadolon tableta odgovara njihovu farmakološkom obliku: frakciji od 100 mg flupirtinmaleata s brzim oslobađanjem i frakciji od 300 mg flupirtinmaleata sa sporim oslobađanjem. Nakon jednokratne doze vršna se koncentracija od 0,8 $\mu\text{g/ml}$ (0,4-1,5 $\mu\text{g/ml}$) postignuta je za 2,4 sata, a pri opetovanom doziranju (400 mg na dan tokom 7 dana) za 1,9 sati, pri čemu je C_{\max} iznosila 1,0 $\mu\text{g/ml}$ (0,6-2,4 $\mu\text{g/ml}$). Pod utjecajem hrane apsorbirana je količina bila malo veća [mjerena površinom ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme od 0 do ∞ ($AUC_{0-\infty}$): 14,1 $\mu\text{g/ml}$ vs. 10,7 $\mu\text{g/ml}$], kao i C_{\max} (1,0 $\mu\text{g/ml}$ vs. 0,8 $\mu\text{g/ml}$), a vršne su se koncentracije postizale nešto kasnije (3,2 h vs. 2,4 h).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima u životinja, flupirtinmaleat u rasponu farmakodinamički optimalno djelotvornih doza nije imao toksikološki značajnih učinaka na organe ni organske sisteme ni s funkcijskog ni s morfološkog stajališta.

Supresija središnjeg nervnog sistema mogla se uočiti pri vrlo velikim dozama, naročito pri akutnoj primjeni tvari, kada se mogla uočiti i potencijalna hepatotoksičnost u obliku pojačanog metaboličkog stresa za jetru.

U ispitivanjima akutnih i subkroničnih interakcija s drugim lijekovima u životinja, naročito s nesteroidnim analgeticima, nije bilo znakova pojačavanja ni modifikacije toksičnih učinaka pojedinih lijekova; preciznije, nije bilo znakova metaboličkog stresa za jetru, koji je uočen u ispitivanjima akutne i kronične primjene flupirtinmaleata u dvije životinjske vrste (miševa i štakora). Prilagodbu tom metaboličkom stresu obilježili su blagi porast – u fiziološkim

granicama – aktivnosti jetrenih enzima, porast težine jetre, blaga indukcija jetrenih enzima i, u usporedbi s kontrolnom skupinom, blago povišena stopa nekroze pojedinih hepatocita, no regenerirale su se unatoč neprekidnoj primjeni tvari.

Ovisno o planu ispitivanja, netoksične doze određene testovima kronične toksičnosti i ispitivanja utjecaja na reprodukciju bile su oko tri puta veće od najvećih terapijskih dnevnih doza namijenjenih ljudima.

Ni ispitivanja *in vitro* ni ona *in vivo* nisu pokazala nikakav mutageni učinak.

U ispitivanjima kancerogenosti u miševa i štakora nije bilo znakova kancerogenog potencijala. U ispitivanju u miševa uočena je nodularna hiperplazija jetrenih stanica, koja se s velikom dozom sigurnosti može pripisati adaptivnom staničnom odgovoru na metabolički stres nakon dugotrajne primjene velikih doza flupirtinmaleata.

U ispitivanjima reproduksijske toksičnosti nije bilo utjecaja na plodnost ni na razvoj mladunčadi ni pri najvećim podnošljivom dozama davanima gravidnim životinjama. Teratogenih učinaka nije bilo, osim pri vrlo toksičnim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalna,

Kalcij hidrogenfosfat dihidrat,

Karmelozanatrij, umrežena,

Poliakrilat, 30 %,

Talk,

Hipromeloza,

Silicij dioksid, koloidni, bezvodni,

Željezo oksid, žuti (E172),

Magnezij stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30° C u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetla.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

14 (1x14) tableta u blisteru (PVC/Al)

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz liječnički recept

7. Naziv i adresa proizvođača

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25 Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka:

PLIVA Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25 Zagreb, Hrvatska

Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

04-07.1-611-53/10 od 08.02.2012.godine

