

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Katadolon, 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg flupirtiinmaleaati.
INN. *Flupirtinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel
Läbipaistmatud punakaspruunid želatiinist kõvakapslid, mis sisaldavad valget kuni rohekast pulbrit, graanuleid või klompe. Suletud kapsli pikkus on 17,50...18,30 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda valu ravi täiskasvanutel.
Flupirtiini tohib kasutada ainult juhul, kui ravi teiste valuvaigistitega (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, nõrgad opioidid) on vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuste määramisel tuleb arvestada valu tugevust ja individuaalset mõju patsiendile.

Tavaline annus on 1 kapsel 3...4 korda ööpäevas ühesuguste ajavahemike järel.
Kui valu on intensiivne, võib täiskasvanutel suurendada annust 2 kapslini 3 korda ööpäevas.
Maksimaalne ööpäevane annus on 600 mg.

Flupirtiini tuleb manustada lühima aja jooksul, mis on vajalik, et saavutada piisav valuvaigistav toime.
Ravi kestus ei tohi ületada 2 nädalat.

Lapsed

Flupirtiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.
Katadolon'i ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Eakad

Ravi alguses peaksid üle 65-aastased patsiendid manustama 1 kapsli hommikul ja ühe õhtul. Annust võib suurendada sõltuvalt valu tugevusest ja ravimi taluvusest.

Patsientide eripopulatsioonid

Oluliselt langenud neerufunktsiooniga või hüpoalbumineemiaga patsiendid ei tohi ületada annust 300 mg flupirtiinmaleaati ööpäevas. Suuremate annuste vajadusel tuleb patsientide seisundit hoolikalt jälgida.

Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt - eelnevalt närimata - koos vähese hulga vedelikuga.

Erandjuhtudel võib kapsli avada ja võtta/anda ainult selle sisu (näiteks sondiga manustamiseks). Väga mõru maitset võib leevendada sobiva toiduga (näiteks banaaniga).

Ravi kestus

Olenevalt konkreetsest juhust määrab ravi kestuse arst.

Kuna flupirtiinmaleaat lammutub peamiselt maksas, tuleb pikemaajalisel manustamisel regulaarselt kontrollida maksaensüümide (transaminaaside) väärtusi. Jälgida tuleb muutusi maksaensüümide väärtustes (eriti võrdluses ravieelsete väärtustega), et varakult avastada harva tekkida võivat toksilist toimet maksale.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus flupirtiinmaleaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.

Katadolon'i ei tohi manustada patsientidele, kellel on oht hepaatilise entsefalopaatia tekkeks või kolestaasiga patsientidele, kuna võivad tekkida või süveneda entsefalopaatia või ataksia.

Flupirtiinmaleaadi lihaspinget lõõgastava toime tõttu ei tohi seda ravimit manustada *myasthenia gravis* 'ega patsientidele.

Kuna flupirtiinmaleaat metaboliseeritakse peamiselt maksas, ei tohi Katadolon'i kasutada patsiendid, kellel on eelnevalt olemasolev maksahaigus või kes liigtarvitavad alkoholi.

Flupirtiini samaaegset kasutamist koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad ravimist tingitud maksakahjustust, tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Patsiente, kellel on hiljuti ravitud või aktiivne tinnitus, ei tohiks ravida Katadolon'iga, kuna ühes uuringus on leitud, et tinnitusega patsientidel võib Katadolon'iga ravimise korral olla suurem risk maksaensüümide aktiivsuse tõusuks.

Rasedus ja imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksa- ja neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb kontrollida maksaensüümide ja kreatiniini väärtusi.

Ravi ajal Katadolon'iga tuleb teha maksafunktsiooni teste nädalaste intervallidega, sest seoses flupirtiinraviga on teatatud maksaensüümide taseme tõusust, hepatiidist ja maksapuudulikkusest. Kui maksafunktsiooni testides esineb kõrvalekaldeid või ilmnevad maksahaiguse kliinilised sümptomid, tuleb ravi Katadolon'iga lõpetada.

Patsiente tuleb teavitada olema tähelepanelikud maksakahjustusele iseloomulike mis tahes sümptomite tekkimisest (nt isutus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, tume uriin, kõllatõbi, sügelus) Katadolon-ravi ajal. Kui mis tahes selline sümptom tekib, lõpetada Katadolon'i võtmine ning pöörduda koheselt arsti poole.

Annust tuleb kohandada üle 65-aastastel või tõsise neerukahjustusega või hüpoalbumineemiaga patsientidel (vt lõik 4.2).

Flupirtiinmaleaadi manustamise ajal võivad osutada valepositiivseteks uriinist testiribaga määratavad bilirubiin, urobilirubinogeen ja valk. Seerumi bilirubinogeeni kvantitatiivseks määramiseks teostatavate testide tulemused võivad samuti muutuda.

Suuremate annuste puhul võib uriin värvuda roheliseks, millel puudub kliiniline tähtsus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Katadolon võib tugevdada lihasinget vähendavate ravimite, alkoholi ja rahustite toimet.

Kuna flupirtiin seondub suures ulatuses plasmavalkudega, on võimalik teiste samaaegselt manustatavate valkudega seonduvate ravimite suurem vabanemine vereringesse. Seda on uuritud *in vitro* tingimustes diasepaami, varfariini, atsetüülsalitsüülhappe, bensüülpenitsilliini, digitoksiini, glibenklamiidi, propranolooli ja klonidiiniga. Ainult varfariini ja diasepaami puhul oli samaaegsel flupirtiinmaleaadi manustamisel valkudel vabanemine oluline sellisel määral, et ravimite toime tugevnes. Katadolon'i ja kumariini derivaatide samaaegsel manustamisel on seetõttu soovitatav määrata sagedamini protrombiini aega (Quick'i väärtuse määramine), et kindlaks teha võimalikke muutusi ning vajadusel vähendada kumariini annust. Andmed koostoimete kohta teiste antikoagulantidega (nt atsetüülsalitsüülhape) puuduvad.

Katadolon'i manustamisel teiste, samuti maksas metaboliseeritavate ravimitega tuleks reeglipäraselt ja varakult kontrollida maksaensüümide väärtusi. Vältida tuleks flupirtiinmaleaadi kombinatsiooni paratsetamooli ja karbamasepiiniga.

Flupirtiini samaaegset kasutamist koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad ravimist tingitud maksakahjustust, tuleb vältida. (vt lõik 4.3).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Flupirtiini kasutamist rasedatel naistel ei ole piisavalt uuritud.

Flupirtiiniga läbi viidud loomkatsed on näidanud reproduktsoonitoksilisust emasloomale toksilises annuses aga mitte teratogeensust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimestele ei ole teada.

Katadolon'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see pole hädavajalik.

Imetamine

Uuringud on näidanud, et väike osa flupirtiinist eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi Katadolon'i kasutada rinnaga toitmise ajal, kui see pole absoluutselt hädavajalik. Sellisel juhul tuleb imik rinnast võõrutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ka soovitatavate annuste manustamine võib mõjutada patsiendi reaktsioonivõimet. Patsiendid, kes on Katadolon-ravi ajal unised või kaebavad pearinglust, ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid, seda eriti veel siis, kui ravimit on kasutatud koos alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedused on järjestatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10,000$ kuni $< 1/1,000$), väga harv ($< 1/10,000$; sealhulgas üksikjuhud), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkus

Allergilised reaktsioonid, üksikjuhtudel koos kõrgeenenud kehatemperatuuriga, võivad väljenduda nahalöövetena, nõgestõbi ja kihelus.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: isupuudus

Psühhiaatrilised häired

Sage: unehäire, depressioon, rahutus/närvilisus
Aeg-ajalt: segasusseisund

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, treemor, peavalu

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäire

Seedetrakti häired

Sage: düspepsia, iiveldus, oksendamine, seedehäired, kõhukinnisus, kõhuvalu, suukuivus, puhitus, kõhulahtisus

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: transaminaaside tõus
Väga harv: hepatiit (äge või krooniline, kollasusega või ilma, sapipaisuga või ilma)

Teadmata: hepatiit, maksapuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: higistamine

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus (ligikaudu 15% patsientidest), eriti ravi alguses

Kõrvaltoimed on peamiselt annusest sõltuvad. Paljudel juhtudel need kaovad ravi käigus või on pöörduvad peale ravi lõppemist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/ riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhte on teada vaid üksikuid, seoses suitsiidikatsetega. Kuni 5 g flupirtiinmaleaadi manustamisel tekkisid järgnevad sümptomid: iiveldus, nõrkus, tahhükardia, iseeneslik pisaravool, uimasus, teadvuse hägustumine, suukuivus.

Pärast oksendamist, diureesi forsseerimist, aktiivsöe manustamist ja elektrolüütide infusiooni taastus patsiendi hea seisund 6...12 tunniga. Eluohtlikku seisundit ei tekkinud.

Loomkatsete põhjal võib ravimi üleannustamine või intoksikatsioon põhjustada kesknärvisüsteemihäireid ja metaboolse koormuse tõusust tingitult toksilist mõju maksale. Ravi on sümptomaatiline. Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-kood: N02BG07

Flupirtiin on SNEPCO (Selective Neuronal Potassium Channel Openers, selektiivne kaaliumikanalite avaja närvirakumembraanis) klassi toimeainete prototüüp. Flupirtiin on kesknärvisüsteemis toimiv mitteopioidne valuvaigisti, mille kasutamise ega kaasne sõltuvuse ega tolerantsuse teket.

Flupirtiin aktiveerib närvirakkude G-proteiiniga seotud sissevoolu K^+ kanaleid. Kaaliumi väljavool stabiliseerib membraani puhkepotentsiaali ning närviraku membraani aktiivsus langeb. See inhibeerib kaudselt NMDA retseptorite aktiveerimist, kuna NMDA retseptorit blokeeriva Mg^{2+} hulk ei tõuse enne, kui rakumembraan depolariseerub (kaudne NMDA retseptorite antagonism).

Terapeutilistes kontsentratsioonides ei seonu flupirtiin α_1 , α_2 , 5HT₁, 5HT₂, dopamiini, bensodiasepiini, opiaatide, tsentraalsete muskariinergiliste või nikotiinergiliste retseptoritega.

Sellel kesknärvisüsteemi toimival ainel on kolm põhiefekti:

Valuvaigistav toime

Närviraku membraani puhkepotentsiaal stabiliseerub seoses närviraku membraanis olevate pingest sõltuvate kaaliumikanalite selektiivse avanemise ja K^+ väljavooluga.

Flupirtiini kaudne NMDA antagonistlik toime kaitseb neuroneid Ca^{2+} sissevoolu eest. Intratsellulaarse Ca^{2+} tõusu sensibiliseeriv toime puhverdatakse.

Seega pärsitakse neuronaalse erutuse seisundis sagenevate notsitseptiivsete impulsside ülekannet.

Lihaspinget lõõgastav toime

Terapeutilistes kontsentratsioonides tugevdatakse ülalpool kirjeldatud valuvaigistavat toimet funktsionaalselt veelgi, soodustades Ca^{2+} sidumist mitokondrite poolt. Tulemusena pärsitakse ülekannet motoneuronitele ja interneuronitesse toimimist ning lihastoonus lõõgastub. Tegemist ei ole üldise lihastoonuse lõõgastamisega, vaid suurenenud lihastoonuse primaarse lõõgastamisega.

Mõju krooniliseks muutuvatele protsessidele

Krooniliseks muutuvad protsessid on neuronaalsete funktsioonide plastilisusest tingitud neuronaalse ülejuhtivuse protsessid.

Neuronaalsete funktsioonide plastilisus tekitab intratsellulaarsete protsesside induktiooniga nn üleskeeratud mehhanismi, mis suurendab vastusreaktsiooni vastavatele impulssidele. NMDA retseptorid vallandavad neid muutusi (geeni ekspressioon) eriti märkimisväärselt. Nende kaudne blokeerimine flupirtiini poolt põhjustab supressiooni. Valu krooniliseks muutumine (kliiniline väljendus) on takistatud. Kui valu on juba muutunud krooniliseks, siis membraanipotentsiaali stabiliseerimine soodustab valu „kustutamist“ mälust ja seega väheneb valutundlikkus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudsel manustamisel imendub seedetraktist ligikaudu 90% ja rektaalsel manustamisel ligikaudu 70% manustatud flupirtiinist.

Ligikaudu 75% flupirtiini annusest metaboliseeritakse maksas.

Metaboliit M1 (2-amino-3-atseetamino-6-[4-fluoro]-bensüülaminopüridiin) moodustatakse uretaanstruktuuri hüdrolyüüsi teel (I faasi reaktsioon) ja p-fluorobensüüli jäägi atsetüleerimisel (II faasi reaktsioon) ning järgneval glütsiiniga p-fluorobensoehappe konjugeerimisel (III faasi reaktsioon). Saadav metaboliit M2 on bioloogiliselt inaktiivne. Veel ei ole kindlaks tehtud, milline isoensüüm osaleb enim degradeerimise oksüdeerimisprotsessides.

Flupirtiini puhul on kindlaks tehtud vaid väike koostoimete tekke võimalus.

Suurem osa annusest (69%) väljutatakse neerude kaudu, selles muutumatul kujul lähteaine 27%, metaboliit M1 (atsetüülmetaboliit) 28%, metaboliit M2 (p-fluorohippuraat) 12%. Ülejäänud moodustavad siiaamani välja selgitamata sekundaarsed metaboliidid.

Väike osa annusest väljutatakse sapi ja väljaheidetega.

Plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 7 tundi (10 tundi lähteaine ja metaboliidi M1 summana), mis sobib hästi valu vaigistamiseks.

Korduval manustamisel tõusis eakatel patsientidel plasma poolväärtusaeg (vt lõik 4.2). Plasma kontsentratsioonid sõltuvad manustatud annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogiliste loomkatsete põhjal ei mõjuta flupirtiinmaleaat organeid ja organsüsteeme ei funktsionaalselt ega morfoloogiliselt, kui kasutada optimaalselt toimivaid annuseid farmakodünaamilistes piirides.

Väga suurtes annustes manustatuna ning eriti ägedate haiguste ravimisel põhjustas ravim kesknärvisüsteemi depressiooni ja metaboolse koormuse tõusust tingituna toksilist mõju maksale.

Teiste ravimitega teostatud ägedate ja alaägedate koostoimete loomkatsete põhjal (eelkõige mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega) ei täheldatud mingit ravimite toksiliste toimete tugevnemist või modifikatsiooni. Kaasa arvatud metaboolse koormuse tõus maksale, mida täheldati flupirtiinmaleaadi ägeda ja alaägeda toksilisuse uuringutes kahel loomaliigil (hiirtel ja rottidel).

Ainevahetuse koormuse tõusuga kohandumine toimus kerge maksaensüümide aktiivsuse tõusuga füsioloogilistes piirides, maksakaalu suurenemises nõrga ensüümide induktsiooniga ja üksikute maksarakkude nekrooside kerge sagenemisega (võrreldes kontrolliga), mis taastus ravimi edasise manustamise käigus.

Katsete ülesehitusest tingituna ületasid kroonilise toksilisuse ja reproduktsiooni katsetuste käigus kindlaks tehtud mittetoksilised annused maksimaalset terapeutilist kontsentratsiooni ligikaudu kolm korda. *In vitro* ja *in vivo* uuringutes ei ilmnunud mutageenset toimet.

Hiirtel ja rottidel teostatud kantserogeensuse uuringutes ei ole täheldatud kantserogeenset toimet. Kindlalt saab väita, et hiirtel teostatud uuringutes tekkinud maksarakkude nodulaarne hüperplaasia on tingitud pikaajalisest suurtes annustes flupirtiinmaleaadi manustamisest põhjustatud metaboolsest koormusest.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei mõjutanud maksimaalselt talutavate annuste manustamine emas- ja isasloomadele viljakust ega järglaste arengut. Teratogeenset toimet ei täheldatud ka suurte annuste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Kaltsiumvesinikfosfaat dihidraat, kopovidoon, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.

Kapsli kest:

Titaan dioksiid E171, punane raud(III) oksiid E172, želatiin, naatriumlaurüülsulfaat.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge PVC blisterpakend kaetud pehme alumiiniumfooliumiga

Pakendis on 10, 30 või 50 kapslit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi käsitlemiseks

Puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

423903

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

5.12.2003/25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013.