

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trancopal® Dolo Suppositorien

150 mg/Zäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zäpfchen enthält 150 mg Flupirtinmaleat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Zäpfchen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung akuter Schmerzen bei Erwachsenen.

Trancopal Dolo Suppositorien dürfen nur angewendet werden, wenn eine Behandlung mit anderen Schmerzmitteln (beispielsweise nichtsteroidalen Antirheumatika oder schwachen Opioiden) kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Flupirtin sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum zur Erreichung einer angemessenen Schmerzlinderung angewendet werden.

Die Behandlungsdauer darf 2 Wochen nicht überschreiten.

Die Dosierung sollte der Stärke der Schmerzen und der individuellen Empfindlichkeit des Patienten angepasst werden.

Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4-mal täglich in möglichst gleichen Zeitabständen 1 Zäpfchen Trancopal Dolo Suppositorien tief in den Darm eingeführt.

Bei schweren Schmerzzuständen ist eine Dosiserhöhung auf 6-mal 1 Zäpfchen Trancopal Dolo Suppositorien täglich möglich. Eine Tagesdosis von 900 mg Flupirtinmaleat (entsprechend 6 Trancopal Dolo Suppositorien) sollte nicht überschritten werden.

Patienten im Alter von über 65 Jahren sollten zu Therapiebeginn je 1 Zäpfchen morgens und abends einführen; die Dosis kann in Abhängigkeit von der Schmerzstärke und der Verträglichkeit erhöht werden.

Bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion oder Hypalbuminämie sollte eine Tagesdosis von 450 mg Flupirtinmaleat (entsprechend 3 Trancopal Dolo Suppositorien) nicht überschritten werden. Sollten höhere Dosen erforderlich sein, so sollten diese Patienten sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Flupirtin bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht

nachgewiesen. Trancopal Dolo Suppositorien sollten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zäpfchen tief in den Darm einführen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Patienten mit dem Risiko einer hepatischen Enzephalopathie und Patienten mit Cholestase sollten Trancopal Dolo Suppositorien nicht verabreicht werden, da es bei diesen Patienten zum Auftreten oder zur Verschlechterung einer Enzephalopathie bzw. zu einer Ataxie kommen kann.

Wegen der verspannungslösenden Wirkung von Flupirtinmaleat sollten Patienten mit Myasthenia gravis nicht mit Trancopal Dolo Suppositorien behandelt werden.

Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen oder einem Alkoholabusus dürfen Trancopal Dolo Suppositorien nicht anwenden. Die gleichzeitige Anwendung von Flupirtin mit anderen Leber schädigenden Arzneimitteln muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit kürzlich überwundenem oder aktiv bestehendem Tinnitus sollten nicht mit Trancopal Dolo Suppositorien behandelt werden, da eine Studie gezeigt hat, dass Tinnituspatienten, die mit Trancopal Dolo Suppositorien behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, einen Anstieg der Leberenzymwerte zu entwickeln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind Kontrollen der Kreatininwerte angezeigt.

Für Patienten über 65 Jahre oder mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion oder Hypalbuminämie ist eine Dosisanpassung erforderlich (vgl. Abschnitt 4.2).

Während der Behandlung mit Trancopal Dolo Suppositorien muss die Leberfunktion einmal wöchentlich untersucht werden, weil unter Flupirtin-Therapie über eine Erhöhung der Leberenzymwerte, Hepatitis und Lebersagen berichtet wurde.

Wenn Ergebnisse der Leberuntersuchung auffällig sind oder klinische Symptome auftreten, die auf eine Lebererkrankung hindeuten, muss die Behandlung mit Trancopal Dolo Suppositorien abgebrochen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Trancopal Dolo Suppositorien auf jegliche Symptome für Leberschäden zu achten (wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, dunkler Urin, Gelbsucht, Pruritus), und bei Auftreten solcher Symptome die Einnahme von Trancopal Dolo Suppositorien abbrechen und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Unter der Behandlung mit Flupirtinmaleat können falsch positive Befunde für Bilirubin, Urobilinogen und Harnprotein in Harntest-

streifen auftreten. Ebenso können Reaktionen auf Testmethoden zur quantitativen Bestimmung von Serumbilirubin vorgetäuscht werden.

Bei höheren Dosen ist in Einzelfällen eine Grünfärbung des Urins möglich, die jedoch keine klinische Relevanz besitzt.

Bei Anwendung der Zäpfchen kann es zu einer Verfärbung von Textilien kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Trancopal Dolo Suppositorien können die Wirkung von Alkohol und Medikamenten, die sedierende oder muskeltenspannende Eigenschaften aufweisen, verstärken.

Auf Grund der hohen Eiweißbindung von Flupirtin ist mit einer Verdrängung anderer gleichzeitig verabreichter stark eiweißgebundener Arzneimittel aus der Proteinbindung zu rechnen. Entsprechende in vitro-Untersuchungen wurden mit Diazepam, Warfarin, Acetylsalicylsäure, Benzylpenicillin, Digoxin, Glibenclamid, Propranolol und Clonidin durchgeführt. Lediglich für Warfarin und Diazepam erreichte die Verdrängung aus der Albuminbindung ein Ausmaß, dass bei gleichzeitiger Gabe von Flupirtinmaleat eine Wirkverstärkung dieser Pharmaka nicht ausgeschlossen werden kann.

Es wird deshalb empfohlen, bei gleichzeitiger Behandlung mit Trancopal Dolo Suppositorien und Cumarinderivaten den Quickwert häufiger zu kontrollieren, um einen möglichen Effekt auszuschließen oder ggf. die Cumarindosis zu reduzieren. Mit anderen gerinnungshemmenden Arzneimitteln (ASS o. ä.) liegen keine Hinweise auf Interaktionen vor.

Die gleichzeitige Anwendung von Flupirtin mit anderen Leber schädigenden Arzneimitteln muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3). Eine Kombination von Flupirtinmaleat mit Paracetamol- und Carbamazepin-haltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Trancopal Dolo Suppositorien und Kondomen kann es zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl es bisher keine Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung gibt, entspricht es der gegenwärtigen Auffassung über den Arzneimittelgebrauch, Trancopal Dolo Suppositorien bei Schwangeren nicht anzuwenden.

Bisher liegen keine Erfahrungen bei Schwangeren vor.

Falls Trancopal Dolo Suppositorien aus zwingender Indikation einer Wöchnerin verabreicht werden müssen, sollte diese unter der Behandlung nicht stillen. Nach bisherigen Untersuchungen geht der Wirkstoff in geringem Ausmaß in die Muttermilch über.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern. Patienten, die sich unter Behandlung mit Trancopal Dolo Suppositorien schläfrig oder schwindlig fühlen, sollten weder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen noch Maschinen bedienen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1000 bis 1/100)
Selten	(≥ 1/10 000 bis 1/1000)
Sehr selten	(< 1/10 000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In kontrollierten klinischen Studien wurden 2775 Patienten mit Flupirtinmaleat behandelt. 778 Patienten haben Flupirtinmaleat länger als 4 Wochen und davon 191 Patienten über mindestens 1 Jahr eingenommen. Im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien sowie der Anwendung in der Praxis an mehr als 1,5 Millionen behandelten Patienten sind folgende Nebenwirkungen aufgetreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit (ca. 15 % der Patienten), insbesondere zu Therapiebeginn.
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Tremor, Unruhe/Nervosität.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Sodbrennen, Übelkeit/Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden, Verstopfung, Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depressionen.
Gelegentlich: Verwirrtheit.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen, in Einzelfällen mit erhöhter Körpertemperatur einhergehend. Diese können sich z. B. als Ausschlag, Nesselsucht und Juckreiz äußern.

Sehr selten: (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Erhöhung der Transaminasen.
Nicht bekannt: Hepatitis, Leberversagen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schweißausbrüche, Mundtrockenheit, Afterbrennen.

Die Nebenwirkungen sind überwiegend dosisabhängig. In vielen Fällen verschwinden sie im Verlauf der weiteren Behandlung bzw. sind nach Beenden der Therapie reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Einzelfälle von Überdosierungen in suizidaler Absicht vor, wobei die Einnahme von bis zu 5 g Flupirtinmaleat zu folgenden Symptomen führte: Übelkeit, Abgeschlagenheit, Herzrasen, Weinzwang, Benommenheit, Bewusstseinsstörung, Mundtrockenheit.

Nach Erbrechen bzw. Therapie mit forcierter Diurese, Aktivkohle und Elektrolytinfusionen wurde das Wohlbefinden innerhalb von 6 bis 12 Stunden wiederhergestellt. Lebensbedrohliche Zustände wurden nicht gesehen.

Im Falle einer Überdosierung oder Intoxikation ist auf Grund der vorliegenden tierexperimentellen Befunde mit zentralnervösen Erscheinungen sowie einer potentiellen Hepatotoxizität im Sinne einer erhöhten Stoffwechselbelastung der Leber zu rechnen. Die Behandlung muss symptomatisch erfolgen. Ein Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: zentral wirksames nicht-opioides Analgetikum

ATC-Code: N02BG07

Flupirtin ist der Prototyp der Substanzklasse SNEPCO (Selective Neuronal Potassium Channel Opener). Es ist ein zentral wirkendes nicht-opioides Analgetikum.

Flupirtin aktiviert G-Protein gekoppelte einwärts gerichtete K⁺-Kanäle der Nervenzelle. Durch den Ausstrom von K⁺ kommt es zur Stabilisierung des Ruhemembranpotentials, eine Aktivierung der Nervenzellmembran wird herabgesetzt. Dadurch wird indirekt die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren gehemmt, da der Mg²⁺-Block des NMDA-Rezeptors erst bei Depolarisation der Zellmembran aufgehoben wird (indirekter NMDA-Rezeptorantagonismus).

Flupirtin bindet in therapeutisch relevanten Konzentrationen nicht an α_1 -, α_2 -, 5HT₁-, 5HT₂-, Dopamin-, Benzodiazepin-, Opiat-, zentrale muskarinerge oder nicotinerge Rezeptoren.

Es resultieren bei dieser zentral wirksamen Substanz drei Hauptwirkungen:

Analgetische Wirkung

Auf Grund der selektiven Öffnung neuronaler spannungsunabhängiger K⁺-Kanäle und des damit verbundenen Ausstromes von K⁺ stabilisiert sich das Ruhepotential der Nervenzelle. Das Neuron ist weniger erregbar.

Der resultierende indirekte NMDA-Antagonismus von Flupirtin schützt die Neurone vor einem Einstrom von Ca²⁺. Die sensibilisierende Wirkung des intrazellulären Ca²⁺-Anstieges wird so abgepuffert.

Es wird bei neuronaler Erregung somit die Weiterleitung aufsteigender nozizeptiver Impulse gehemmt.

Muskelverspannungslösende Wirkung

Die bei der analgetischen Wirkung geschilderten pharmakologischen Effekte werden durch die in therapeutisch relevanten Konzentrationen nachgewiesene Förderung der Aufnahme von Ca²⁺ in Mitochondrien funktionell unterstützt. Durch eine damit verbundene Hemmung der Erregungsüberleitung an Motoneurone und entsprechende Wirkungen an Interneuronen kommt es zu muskelrelaxierenden Wirkungen. Dabei handelt es sich nicht um eine generelle muskelrelaxierende (muskelerlaffende) Wirkung, sondern primär um eine verspannungslösende Wirkung.

Beeinflussung von Chronifizierungsprozessen

Chronifizierungsprozesse sind als neuronale Leitungsprozesse zu verstehen und durch die Plastizität neuronaler Funktionen verursacht.

Die Plastizität neuronaler Funktionen bewirkt über die Induktion intrazellulärer Prozesse einen „wind up“ genannten Mechanismus, der zur Antwortverstärkung für nachfolgend eintreffende Impulse führt. Die NMDA-Rezeptoren sind für die Auslösung dieser Veränderungen (Genexpression) von besonderer Bedeutung. Ihre indirekte Blockade durch Flupirtin bewirkt eine Unterdrückung. Der klinisch entsprechenden Schmerzchronifizierung wird dadurch entgegengewirkt bzw. bei bestehender Chronifizierung werden durch die Stabilisierung des Membranpotentials eine Förderung der „Löschung“ des Schmerzgedächtnisses und damit eine Verminderung der Schmerzempfindlichkeit bewirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Flupirtin wird nach oraler Gabe zu etwa 90 % aus dem Gastrointestinaltrakt und nach rektaler Applikation zu 70 % resorbiert.

Flupirtin wird zu etwa ¼ der verabreichten Dosis in der Leber metabolisiert.

Bei der Metabolisierung entsteht durch Hydrolyse (Phase-I-Reaktion) der Urethan-Struktur und Acetylierung (Phase-II-Reaktion) des gebildeten Amins der Metabolit M1 (2-Amino-3-acetamino-6-[4-fluor]-benzylaminopyridin). Dieser Metabolit hat etwa ein Viertel der analgetischen Wirksamkeit von Flupirtin und ist damit an der Wirkung von Flupirtin beteiligt.

Ein weiterer Metabolit entsteht durch oxidative Abspaltung (Phase-I-Reaktion) des p-Fluorbenzylrestes und anschließender Konjugation (Phase-II-Reaktion) der entstandenen p-Fluorbenzoesäure mit Glycin. Dieser Metabolit (M2) ist biologisch inaktiv.

Welches Isoenzym vorrangig am (geringen) oxidativen Abbauweg beteiligt ist, wurde bisher nicht untersucht.

Für Flupirtin ist nur ein geringes Interaktionspotential zu erwarten.

Der größte Teil der Dosis (69 %) wird renal ausgeschieden. Dieser Teil setzt sich wie folgt zusammen: 27 % unveränderte Muttersubstanz, 28 % Metabolit M1 (Acetyl-Metabolit), 12 % Metabolit M2 (p-Fluorhippursäure); das restliche Drittel besteht aus mehreren Nebenmetaboliten mit derzeit noch unaufgeklärter Struktur.

Ein geringer Teil der Dosis wird auch mit der Galle und dem Stuhl ausgeschieden.

Die Plasmahalbwertszeit liegt mit ca. 7 Stunden (bzw. 10 Stunden für die Summe aus Muttersubstanz und Metabolit M1) in einem für Analgetika günstigen Bereich. Die Plasmaspiegel verhalten sich nach Verabreichung von Flupirtin im Bereich von 50–300 mg dosisproportional.

Bei älteren Patienten wurde nach repetierter Gabe eine verlängerte Halbwertszeit beobachtet (vgl. auch Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Flupirtinmaleat führte in toxikologischen tierexperimentellen Prüfungen im Bereich pharmakodynamisch optimal wirksamer Dosen weder funktionell noch morphologisch zu einer toxikologisch relevanten Beeinflussung von Organen oder Organsystemen.

In sehr hohen Dosen waren insbesondere bei akuter Substanzverabreichung eine zentralnervöse Dämpfung als auch eine potentielle Hepatotoxizität im Sinn einer erhöhten Stoffwechselbelastung der Leber nachweisbar.

Bei tierexperimentellen akuten und subchronischen Interaktionsstudien mit anderen Pharmaka, insbesondere nicht-steroidalen Analgetika, gab es keine Hinweise auf Verstärkung oder Modifikation der toxischen Wirkung der Einzelkomponenten, besonders auch nicht der in akuten und chronischen Studien mit Flupirtinmaleat bei 2 Tierarten (Maus und Ratte) aufgetretenen Stoffwechselbelastung der Leber. Die Adaptation an diese Stoffwechselbelastung war charakterisiert durch geringgradige, sich im physiologischen Bereich bewegendes Zunahme der Leberenzymaktivitäten, Lebergewichtszunahmen mit einer schwachen Enzyminduktion und einer im Vergleich zur Kontrolle geringgradig erhöhten Rate von Einzelzellnekrosen der Leberzellen, die auch nach fortgesetzter Verabreichung der Substanz regeneriert wurden.

Die in den chronischen Toxizitätsprüfungen und in Reproduktionsstudien ermittelten nicht toxischen Dosen lagen je nach Versuchsanordnung ca. 3fach über der für den Menschen vorgesehenen maximalen therapeutischen Tagesdosis.

In vitro- und in vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. In der Studie an der Maus traten knotige Hyperplasien von Leberzellen auf, die mit hinreichender Sicherheit auf Anpassungsreaktionen der Zellen auf die Stoffwechselbelastung nach langer, hochdosierter Flupirtinmaleat-Applikation zurückzuführen sind.

In reproduktionstoxikologischen Prüfungen waren in maximal tolerierten Dosen der Elterntiere weder Fertilität noch Entwicklung der Nachkommen beeinflusst. Bis in hochtoxische Dosen waren keine teratogenen Wirkungen vorhanden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

all-rac- α -Tocopherol, Citronensäure, Eisenoxide und -hydroxide, Eisen(II,III)-oxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid, Glycerolmonooleat, Glycerolmonostearat, Hartfett, (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen), Palmitoyl-ascorbinsäure (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PE/Aluminium-Folie

10 Zäpfchen und Klinikpackung mit 100 (10 x 10) Zäpfchen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GMBH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Vertriebsunternehmer

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin
Telefon: 030/72082-0
Telefax: 030/72082-200
E-Mail: info@kade.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

9643.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.10.1989/26.04.2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin