

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zirid, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 50 mg itoprydu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką zawiera 90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zirid przeznaczony jest do leczenia objawów żołądkowo-jelitowych czynnościowej niewrzodowej niestrawności, takich jak uczucie wzdęcia brzucha, uczucie nadmiernej pełności w żołądku, ból w nadbrzuszu, dyskomfort, brak łaknienia, zgaga, nudności i wymioty.

Zirid jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka dobową u dorosłych to 150 mg chlorowodoru itoprydu, co odpowiada jednej tabletkę produktu leczniczego Zirid 3 razy na dobę przed posiłkiem.

Dawka może być zmniejszona w zależności od przebiegu choroby (np. do ½ tabletkę 3 razy na dobę).

Dokładne dawkowanie produktu oraz czas trwania leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta.

W badaniach klinicznych chlorowodorek itoprydu podawano do 8 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Itopryd jest metabolizowany w wątrobie. Główną drogą eliminacji itoprydu i jego metabolitów są nerki. Dlatego pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby otrzymujących ten produkt leczniczy należy uważnie obserwować i w razie wystąpienia działań niepożądanych należy podjąć odpowiednie działania, takie jak zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Osoby w podeszłym wieku często charakteryzują się zmniejszoną sprawnością procesów fizjologicznych, dlatego prawdopodobne jest wystąpienie działań niepożądanych w tej grupie pacjentów. Osoby w podeszłym wieku otrzymujące ten produkt leczniczy należy uważnie obserwować i w razie wystąpienia działań niepożądanych należy podjąć odpowiednie działania, takie jak zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu. Jednak w badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej nie była większa niż u młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności itoprydu u dzieci. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Zirid u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połykać w całości lub podzieloną, popijając wodą, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Zirid nie należy stosować u pacjentów, u których przyspieszone opróżnianie żołądka może być szkodliwe, np. w przypadku krwawienia z przewodu pokarmowego, niedrożności mechanicznej lub perforacji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chlorowodorek itoprydu wzmacnia działanie acetylocholinę i może powodować działania niepożądane pochodzenia cholinergicznego.

Dane dotyczące długotrwałego stosowania itoprydu nie są dostępne.

Zirid zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania itoprydu i warfaryny, diazepam, diklofenaku, tyklopidyny, nifedypiny i chlorku nikardypiny.

Nie oczekuje się interakcji na poziomie cytochromu P 450, ponieważ itopryd jest metabolizowany głównie przy udziale monoooksygenazy flawinowej.

Itopryd działa na kinetykę żołądka, co może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych leków doustnych. Szczególną uwagę należy zwrócić na produkty lecznicze o wąskim indeksie terapeutycznym, produkty lecznicze o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej i powlekanie dojelitowe postaci farmaceutyczne.

Substancje o działaniu antycholinergicznym mogą zmniejszać działanie itoprydu.

Substancje takie jak cymetydyna, ranitydyna, teprenon i cetraksat nie wpływają na działanie prokinetyczne itoprydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania produktu w okresie ciąży. Dlatego chlorowodoru itoprydu nie należy stosować u pacjentek w ciąży i u kobiet, u których nie wyklucza się ciąży, chyba że korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko.

Nie jest znany wpływ chlorowodoru itoprydu na przebieg porodu.

Karmienie piersią

Chlorowodorek itoprydu przenika do mleka samic szczurów w okresie laktacji.

Brak danych dotyczących stosowania itoprydu u ludzi podczas karmienia piersią. Dlatego nie zaleca się stosowania itoprydu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż nie wykazano wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, nie można jednak wykluczyć osłabienia koncentracji uwagi w wyniku rzadko występujących zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane itoprydu, podzielone na grupy zgodnie z terminologią MedDRA i częstością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układowo-narządowa MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	leukopenia **
	nieznana	małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia układu nerwowego	niezbyt często	ból głowy, zaburzenia snu, zawroty głowy
	nieznana	drżenie
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	biegunka, zaparcie, ból brzucha, zwiększone wydzielanie śliny
	nieznana	nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	żółtaczką
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	zwiększenie stężenia azotu mocznika (BUN) i kreatyniny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	wysypka, rumień, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	ból w klatce piersiowej lub ból pleców
	niezbyt często	zwiększenie stężenia prolaktyny *
Zaburzenia endokrynologiczne	nieznana	ginekomastia
	niezbyt często	zmęczenie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	drażliwość
Badania diagnostyczne	nieznana	zwiększona aktywność AspAT (SGOT), AlAT (SGPT), gamma-GTP, fosfatazy alkalicznej, zwiększone stężenie bilirubiny

* Jeśli wystąpi np. mlekotok lub ginekomastia, niezbędne jest przerwanie lub zakończenie leczenia.
** Należy zwrócić szczególną uwagę na ocenę hematologiczną pacjentów. W przypadku wystąpienia nietypowych objawów niezbędne jest przerwanie leczenia.

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 181 C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie odnotowano przypadków przedawkowania chlorowodoru itoprydu u ludzi. W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie, tj. płukanie żołądka i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki pobudzające perystaltykę przewodu pokarmowego,
kod ATC: A03FA07

Mechanizm działania

Chlorowodorek itoprydu pobudza perystaltykę przewodu pokarmowego poprzez aktywność antagonistyczną wobec receptorów dopaminowych D2 oraz hamowanie działania acetylocholinoesterazy. Itopryd stymuluje uwalnianie acetylocholinoesterazy i hamuje jej rozkład.

Chlorowodorek itoprydu wykazuje także działanie przeciwwymiotne poprzez receptory D2 zlokalizowane w strefie wyzwalającej chemoreceptora. Zostało to wykazane na podstawie zależnego od dawki hamowania wymiotów u psów, wywołanych podaniem apomorfiny.

Wykazano, że chlorowodorek itoprydu przyspiesza opróżnianie żołądka u ludzi.

W badaniach przeprowadzonych na psach z zastosowaniem pojedynczej dawki leku wykazano, że chlorowodorek itoprydu przyspiesza opróżnianie żołądka.

Działanie chlorowodoru itoprydu jest wysoce specyficzne w stosunku do górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Stosowanie chlorowodoru itoprydu nie wpływa na poziom gastryny w surowicy krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Itopryd wchłania się szybko i niemal całkowicie z przewodu pokarmowego. Względna biodostępność wynosząca około 60% jest wynikiem metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę (efekt pierwszego przejścia). Pokarm nie wpływa na biodostępność produktu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 30 - 45 min od przyjęcia 50 mg chlorowodoru itoprydu.

Po zastosowaniu wielokrotnych dawek doustnych w zakresie od 50 – 200 mg, podawanych 3 razy na dobę, chlorowoderek itoprydu i jego metabolity wykazują liniową farmakokinetykę w ciągu 7-dniowego okresu leczenia, z minimalnym efektem kumulacji leku.

Dystrybucja

Chlorowoderek itoprydu wiąże się z białkami osocza w około 96%. Wiązany jest głównie przez albuminy, natomiast alfa-1-kwasna glikoproteina odpowiada za mniej niż 15% efektu wiązania.

U szczurów, chlorowoderek itoprydu wykazuje znaczną dystrybucję tkankową ($V_{d\beta} = 6,1$ l/kg) z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego; wysokie stężenia są osiągane w nerkach, jelicie cienkim, wątrobie, nadnerczach i żołądku. Zdolność wiązania z białkami u szczurów jest mniejsza niż u ludzi (78% wobec 96%). Zakres penetracji do ośrodkowego układu nerwowego jest minimalny. Chlorowoderek itoprydu przenika do mleka karmiących samic szczurów.

Metabolizm

U ludzi, chlorowoderek itoprydu jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano trzy metabolity, z których tylko jeden wykazuje niewielką aktywność, bez istotnego znaczenia farmakologicznego (około 2-3% efektu działania chlorowodoru itoprydu). Podstawowym metabolitem u ludzi jest N-tlenek, powstający przez utlenianie trzeciorzędowej grupy N-dimetyloaminowej.

Chlorowoderek itoprydu jest metabolizowany przez monooksygenazę flawino-zależną (FMO3). Stężenie i skuteczność działania ludzkich izoenzymów FMO podlega polimorfizmowi genetycznemu, co może prowadzić do występowania rzadkiej choroby dziedzicznej autosomalnie recesywnie, znanej jako trimetyloaminuria (zespół odoru rybnego). Okres półtrwania chlorowodoru itoprydu może być wydłużony u pacjentów z trimetyloaminurią.

Badania farmakokinetyczne w warunkach *in vivo* dotyczące reakcji za pośrednictwem CYP wykazały, że chlorowoderek itoprydu nie wykazuje ani hamującego, ani pobudzającego wpływu na aktywność CYP2C19 lub CYP2E1. Aktywność CYP oraz transferazy urydyno-bifosfo-glukuronowej nie zmieniły się w wyniku podania chlorowodoru itoprydu.

Eliminacja

Chlorowoderek itoprydu i jego metabolity są wydalane głównie w moczu. Wydalanie itoprydu i jego N-tlenku w moczu wynosiło odpowiednio 3,7% i 75,4%, u osób zdrowych po doustnym podaniu pojedynczej dawki leczniczej.

Okres półtrwania itoprydu wynosi około 6 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Pojedyncza dawka śmiertelna podana doustnie wynosi 2000 mg/kg u myszy i szczurów, oraz około 600 mg/kg u psów.

Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania prowadzono wyłącznie z zastosowaniem wysokich dawek, przekraczających zakres dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi, a zatem poziom istotności otrzymanych wyników dla stosowania itoprydu u ludzi jest niski. Poza tym, efekt działania hormonalnego u ludzi jest znacznie mniejszy niż obserwowany u zwierząt.

Wysokie dawki chlorowodoru itoprydu (30 mg/kg/dobę) wywoływały hiperprolaktynemię i wtórny odwracalny przerost endometrium u szczurów. Zjawisko to nie było obserwowane u psów (w przypadku stosowania dawek do 100 mg/kg/dobę) i naczelnych (w przypadku stosowania dawek do 300 mg/kg/dobę).

W trakcie 3-miesięcznego badania toksyczności przeprowadzonego na psach, stwierdzono zanik prostaty w następstwie podania doustnego itoprydu w dawce 30 mg/kg/dobę. Efektu tego nie stwierdzono w przypadku stosowania wyższych dawek doustnych (100 mg/kg/dobę) u szczurów,

a nawet bardzo wysokich dawek (300 mg/kg/dobę) u naczelnych – dawki te były podawane przez okres do 6 miesięcy.

Nie prowadzono długookresowych badań na zwierzętach, dotyczących potencjału rakotwórczego chlorowodoru itoprydu.

W serii badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano klastogennych ani mutagennych efektów działania chlorowodoru itoprydu.

W badaniach płodności u zwierząt, zaobserwowano hiperprolaktynemię i wtórnie wydłużony cykl estrogenowy, gdy samice otrzymywały itopryd w dawkach 30 mg/kg/dobę lub wyższych. W przypadku zastosowania dawek 300 mg/kg/dobę obserwowano także wydłużenie okresu przedkoplacyjnego. Nie wykazano niekorzystnego wpływu na przebieg kopulacji i płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład rdzenia

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Hypromeloza 2910/5
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: blister z przezroczystej folii PVC /PVDC/Aluminium
Opakowaniem zewnętrznym jest pudełko tekturowe.
Każde pudełko tekturowe zawiera ulotkę dla pacjenta.

Wielkość opakowania

40 tabletek powlekanych (4 x 10 lub 2 x 20 tabletek)
100 tabletek powlekanych (10 x 10 lub 5 x 20 tabletek)

Każdy blister zawiera 10 lub 20 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17590

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.10.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2021