

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gapulsid 1 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 1 mg cinitaprida (u obliku cinitapridhidrogentartarata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 105 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugla, bikonveksna, žuta tableta, promjera približno 7,3 mm ± 0,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gapulsid je indiciran u odraslih:

- za liječenje blage do umjerene dispepsije slične dismotilitetu
- kao adjuvantna terapija za gastroezofagealni refluks u bolesnika u kojih se inhibitori protonske pumpe nisu pokazali dostatnima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (stariji od 20 godina): 1 tableta, 3 puta na dan, 15 minuta prije svakog obroka. Uzimanjem veće količine lijeka od preporučene doze neće se postići bolji učinak lijeka.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena cinitaprida u djece i adolescenata jer nema iskustva o njegovoj primjeni u tim dobnim skupinama.

Način primjene

Kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Cinitaprid se ne smije davati bolesnicima u kojih stimulacija motiliteta želuca može biti štetna zbog prisutnosti krvarenja, opstrukcije ili perforacije ili bolesnicima s dokazanom tardivnom diskinezijom induciranom neurolepticima.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U starijih bolesnika koji su podvrgnuti produljenom liječenju mogu se javiti tardivne diskinezije.

Iako *in vitro* ispitivanja pri koncentracijama znatno višim od koncentracija u plazmi otkrivenih u kliničkim ispitivanjima pokazuju da cinitaprid može produljiti repolarizaciju srca, *in vivo* ispitivanja

na životinjama i ljudima nisu pokazala nikakav učinak na elektrokardiogram, a osobito na QT interval.

Upozorenje o pomoćnim tvarima:

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Stimulacija pražnjenja želuca koju izaziva cinitaprid može izmijeniti apsorpciju nekih lijekova. Bolesnik treba obavijestiti svog liječnika ako se liječi drugim lijekovima.

Cinitaprid pojačava učinke fenotiazina i drugih antidopaminergičkih lijekova na središnji živčani sustav.

Cinitaprid može smanjiti učinak digoksina smanjenjem njegove apsorpcije.

Atropinski antikolinergici i opioidni analgetici mogu smanjiti učinak cinitaprida na probavni trakt.

Primjena cinitaprida zajedno s alkoholom, lijekovima za smirenje, hipnoticima ili narkoticima pojačava sedativno djelovanje.

Cinitaprid se *in vitro* većinom metabolizira putem CYP3A4 (i u manjoj mjeri putem CYP2C8) tako da bi istodobna, oralna ili parenteralna primjena lijekova koji značajno inhibiraju ovaj izoenzim mogla izmijeniti njegovu farmakokinetiku. Primjeri takvih lijekova su:

- antifungalni azoli kao što su ketokonazol, itraconazol, mikonazol i flukonazol. U svakom slučaju, ispitivanje na ljudima pri ponovljenim dozama cinitaprida u odsutnosti i u prisutnosti ketokonazola pokazalo je da farmakokinetička interakcija nije velika jer su prosječne vrijednosti površine ispod krivulje cinitaprida porasle približno 2 puta (raspon: 0,9 – 4,3; 95 % CI: 1,5 – 2,4).
- inhibitori HIV proteaze, uglavnom indinavir i ritonavir.
- makrolidni antibiotici kao što su eritromicin, klaritromicin ili troleandomicin.
- antidepresiv nefazodon.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cinitaprida u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu cinitaprida tijekom trudnoće.

Ako je primjena cinitaprida nužna, liječnik mora procijeniti omjer rizika i koristi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se cinitaprid u majčino mlijeko. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu cinitaprida tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti pri primjeni cinitaprida u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gapulsid značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja cinitapridom potrebno je izbjegavati situacije u kojima se zahtijeva posebno stanje pozornosti kao što je upravljanje vozilima ili rad s opasnim strojevima.

4.8 Nuspojave

Cinitaprid je opsežno ispitivan u zdravih, odraslih dobrovoljaca i u bolesnika s poremećajima motiliteta probavnog sustava ne samo u placebo kontroliranim ispitivanjima nego i u drugim otvorenim, kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima. Dostupno je i iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet od prvog odobrenja cinitaprida 1989. godine.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u sljedećoj tablici prema sljedećoj definiciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)	Nepoznato
poremećaji živčanog sustava	omamljenost	ekstrapiramidalne nuspojave*
poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, angioedem
poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		ginekomastija, galaktoreja

* Ekstrapiramidalne nuspojave mogu se javiti uz spazam mišića lica, vrata i jezika, a povlače se nakon prekida liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predožiranje može izazvati omamljenost, dezorijentiranost i ekstrapiramidalne nuspojave koje se obično povlače nakon prekida liječenja. Ako simptomi i dalje postoje, potrebno je ispumpati želudac i primijeniti simptomatske lijekove. Ekstrapiramidalne reakcije kontroliraju se primjenom antiparkinsonika, antikolinergika ili antihistaminika s antikolinergičkim svojstvima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje. Propulzivi, ATK oznaka: A03FA08.

Mehanizam djelovanja

Cinitaprid je ortopramid s prokinetičkom aktivnošću na razini gastrointestinalnog trakta s izraženim prokinergičkim djelovanjem. Blokiranjem presinaptičkih receptora za serotonin povećava otpuštanje serotonina, što dovodi do povećane serotonergičke aktivnosti. Njegova antidopaminergička aktivnost, iako diskretna, doprinosi terapijskom učinku.

Farmakodinamički učinci

Primjena cinitaprida u pokusnih životinja pokazala je da cinitaprid svoje prokinetičko djelovanje ostvaruje od donjeg ezofagealnog sfinktera do debelog crijeva. Cinitaprid potiče pražnjenje želučanih polukrutih tvari u štakora, stimulira motilitet u izoliranom ileumu zamorca, povećava intraluminalni tlak u želucu, dvanaesniku i ileumu u psa pri svijesti i povećava tlak u donjem ezofagealnom sfinkteru

i mehaničku aktivnost dvanaesnika i debelog crijeva u anesteziranog psa. Ubrzava prolaz kroz gastrointestinalni trakt u miša.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima i zdravim dobrovoljcima pokazalo se da cinitaprid antagonizira gastroparezu i povraćanje izazvane levodopom.

U placebom kontroliranom ispitivanju cinitaprid je znatno ubrzao vrijeme pražnjenja želuca u bolesnika s patološki odgođenim pražnjenjem želuca. Cinitaprid poboljšava kliničku simptomatologiju bolesnika s dispepsijom povezanom s usporenim pražnjenjem želuca i odgođenim prolazom kroz gastrointestinalni trakt.

U bolesnika s gastroezofagealnim refluksom cinitaprid smanjuje broj i trajanje epizoda refluksa te vrijeme u kojem je pH u jednjaku ispod 4, čime se znatno poboljšavaju simptomi ove bolesti. Djelotvornost u potonjem slučaju može biti ne samo zbog povećanja tlaka u donjem ezofagealnom sfinkteru već i zbog olakšavanja pražnjenja želuca.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Farmakokinetika cinitaprida u štakora, nakon intravenske primjene, najbolje je odgovarala modelu s dva odjeljka, s velikim volumenom distribucije (9,9 l/kg) i relativno malom brzinom eliminacije (51 – 83 minute).

Ovim putem primjene u plazmi nisu otkriveni metaboliti.

Kada se primjenjuje oralnim putem, dokazan je značajan metabolizam prvog prolaza. Trideset posto primijenjene doze uklonjeno je u 48-satnoj žuči.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja na rekombinantnim mikrosomima pokazuju da se cinitaprid metabolizira putem CYP3A4 i u manjoj mjeri putem CYP2C8.

Eliminacija

Farmakokinetička ispitivanja provedena su na ljudima nakon oralne i intramuskularne primjene doza viših od terapijske doze zbog nepostojanja analitičke metode dovoljne osjetljivosti za otkrivanje koncentracija u plazmi postignutih pri preporučenoj dozi.

Ova su ispitivanja pokazala da se nakon oralne primjene cinitaprida vršne razine u plazmi postižu unutar dva sata. Poluvrijeme eliminacije je 3 do 5 sati tijekom prvih 8 sati, s preostalim poluvijekom od više od 15 sati nakon toga, iako su razine u plazmi iznimno niske.

Kao najprikladniji režim doziranja, ovakav farmakokinetički profil predlaže frakcioniranu primjenu tri puta na dan. Nije zapaženo nakupljanje nakon ponovljene primjene cinitaprida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Cinitaprid ima nisku toksičnost i visok terapijski indeks. Ispitivanja subkronične i kronične toksičnosti na štakorima i psima nisu dovela do neočekivanih učinaka, što potvrđuje sigurnost dugoročne primjene cinitaprida.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti i mutagenosti nisu otkrila nikakve abnormalnosti.

In vitro elektrofiziološka ispitivanja pokazuju da u određenim uvjetima cinitaprid može produljiti repolarizaciju srca. U koncentracijama 100 puta većim od koncentracije u plazmi u ljudi na terapijskoj dozi cinitaprid, ovisno o dozi, blokira hERG kanale izražene u stanicama HEK-293 i produljuje

trajanje akcijskog potencijala u izoliranim Purkinjeovim vlaknima svinje. No u vrlo visokim dozama (30 mg/kg oralno) nema učinka na QT interval u *in vivo* elektrofiziološkim ispitivanjima na zamorcima pri svijesti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza
celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev škroboglikolat, vrsta A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/Al blisteri. Pakiranje od 50 i 100 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novatin Limited
230, Second Floor. Eucharistic Congress Road
Mosta, MST 9039
Malta

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-759403271

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.10.2023.