

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZİRİD 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İtoprid hidroklorür 50 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 90 mg

Kroskarmeloz sodyum 1,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz ila beyazımsı renkte, ortası çentikli, iki yüzü dışbükey film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZİRİD, fonksiyonel ve ülserle bağlı olmayan dispepsinin;

-midede dolgunluk hissi,

-abdominal şişkinlik,

-karnın üst bölümünde ağrı, rahatsızlık,

-anoreksi,

-pirozis,

-bulantı ve kusma benzeri gastrointestinal semptomlarının tedavisinde endikedir.

Erişkinlerde kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler için olağan günlük doz yemeklerden önce günde üç kez bir tablettir (150 mg).

Hastalığın seyrine göre bu doz azaltılabilir (örn. günde üç defa yarım tablete düşürülebilir).

ZİRİD'in ideal dozu ve tedavinin süresi hastanın klinik durumuna bağlıdır. Klinik çalışmalarda, itoprid hidroklorür 8 haftaya kadar uygulanmıştır.

Uygulama şekli:

ZİRİD ağız yoluyla alınır. Tablet yarım ya da bütün şekilde yemeklerden önce bir bardak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

İtoprid karaciğerde metabolize olur ve itoprid ile metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu böbreklerdir. Renal ya da hepatik bozukluğu olan hastalarda bu ilaç kullanılırken hastalar dikkatlice izlenmelidir. Herhangi bir advers reaksiyon görüldüğünde, ilacın dozu azaltılmalı ya da tedaviye son verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

İtopridin çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmadığı için, çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda sıklıkla fizyolojik hipofonksiyon olduğundan, advers reaksiyonlar görülebilir. Yaşlı hastalarda bu ilaç kullanılırken hastalar dikkatlice izlenmeli ve herhangi bir advers reaksiyon görüldüğünde, ilacın dozu azaltılmalı ya da tedaviye son verilmelidir. Klinik çalışmalarda, 65 yaş ve üstünde olan hastalarda görülen advers ilaç reaksiyonları daha genç olan hastalarda görülenden yüksek değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İtoprid ya da ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Sindirim sisteminde kanama, mekanik obstrüksiyon ya da perforasyon nedeniyle mide boşalma hızının arttığı hastalara verilmemelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İtoprid kullanımı sırasında asetilkolinin etkisi artabilir ve buna bağlı olarak kolinerjik yan etkilere neden olabilir.

Uzun dönemli kullanım ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Ürün laktoz monohidrat içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi herediter sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İtoprid ile varfarin, diazepam, diklofenak, tiklopidin, nifedipin ve nikardipin klorür birlikte verildiğinde herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

İtoprid öncelikli olarak flavin monoooksijenaz yoluyla metabolize olduğundan sitokrom P450 düzeyinde etkileşim beklenmez.

İtoprid, gastrokinetik etkisi nedeniyle eş zamanlı olarak ağız yoluyla alınan diğer ilaçların gastrointestinal sistemden emilimini etkileyebilir. Bu nedenle terapötik indeksi dar olan ilaçlar, uzatılmış salınımlı veya enterik kaplı ilaç formülasyonlarında birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır.

Antikolinerjik maddeler itopridin etkisini azaltırlar.

Simetidin, ranitidin, teprenon ve setraksat gibi maddeler itopridin prokinetik aktivitesini etkilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir çalışma yoktur.

4.6. Gebelik ve emzirme

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü/ Kontrasepsiyon

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İtoprid hidroklorürün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gebe ya da gebe olduğundan kuşku edilen kadınlarda bu ürün gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İtoprid hidroklorür emziren sıçanların sütüne geçmektedir. İnsanlarda emzirme sırasında itoprid kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu yüzden, emziren kadınlarda itoprid kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZİRİD'in motorlu taşıt ya da makine kullanma yetisi üzerinde bir etkisi bulunmamış olmakla birlikte, seyrek olarak ortaya çıkan baş dönmesi nedeniyle dikkatin toplanmasında azalma olasılığı dışlanamaz.

4.8. İstenmeyen etkiler

İtopiridin kullanımına ilişkin istenmeyen etkiler için MedDRA terimleri ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni**

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktoid reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, uyku bozuklukları, baş dönmesi

Bilinmiyor: Tremor

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: İshal, abdominal ağrı, artmış salivasyon, kabızlık

Bilinmiyor: Bulantı

Hepatobilier hastalıkları

Bilinmiyor: Sarılık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: BUN ve kreatinin düzeylerinde artış

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü, eritem, kaşıntı

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Göğüs ya da sırt ağrısı

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Prolaktin düzeyinde artış*

Bilinmiyor: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Bilinmiyor: Yorgunluk

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: İritabilite

Araştırmalar

Bilinmiyor: AST (SGOT), ALT (SGPT), gama-GTP, alkalın fosfataz ve bilirubin düzeylerinde artış

*Eğer örn. galaktore ve jinekomasti ortaya çıkarsa tedaviye ara verilmesi ya da son verilmesi gereklidir.

**Hastalara hematolojik değerlendirme yapılırken özel dikkat gösterilmelidir. Olağandışı semptomlar görülürse tedavinin kesilmesi gereklidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı deneyimi mevcut değildir. Doz aşımı durumunda alınan olağan önlemler gastrik lavaj ve semptomatik tedavidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Prokinetik ajanlar

ATC kodu: A03FA07

Etki mekanizması:

İtoprid hidroklorür, dopamin D2 reseptörünü antagonize etme ve asetilkolinesteraz enzimini inhibe edici aktivitesi nedeniyle gastrointestinal sistemin peristaltik hareketini aktifleştirir. İtoprid asetilkolin salıverilmesine neden olur ve parçalanmasını engeller.

İtoprid hidroklorür kemoreseptör trigger bölgesindeki D2 reseptörleri ile etkileşime girmesi sebebiyle antiemetik etkiye sahiptir. Bu olay, köpeklerde apomorfine bağlı kusmanın doza bağımlı engellenmesiyle gösterilmiştir.

İtoprid hidroklorürün insanlarda gastrik boşaltmayı hızlandırdığı gösterilmiştir.

Köpeklerde yapılan tek doz çalışmalarında, itoprid hidroklorürün gastrik boşaltmayı hızlandırdığı gösterilmiştir.

İtoprid hidroklorürün etkisi gastrointestinal sistemin üst kısmına özgüdür.

İtoprid hidroklorür serum gastrin düzeylerini etkilemez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İtoprid, gastrointestinal sistemden hızla ve tamama yakın emilir. Yaklaşık %60 olan bağıl biyoyararlanım karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasına bağlıdır (ilk geçiş metabolizması). Besinler biyoyararlanımını etkilemez. 50 mg itoprid hidroklorür uygulamasından 30-45 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir.

Günde 3 kez 50-200 mg doz aralığında çoklu doz uygulaması ardından itoprid hidroklorür ve metabolitleri 7 günlük tedavi periyodunda doğrusal farmakokinetik ve minimal birikim göstermiştir.

Dağılım:

İtoprid hidroklorürün yaklaşık %96'sı plazma proteinlerine bağlanır. Albümin en fazla bağlanan protein olurken, alfa1-asit glikoproteine %15'den daha az bağlanır.

İtoprid hidroklorür, sıçanlarda santral sinir sistemi dışındaki dokulara geniş bir dağılım gösterir ($V_{d\beta} = 6,1$ L/kg). İlaç uygulamasından sonra böbreklerde, ince bağırsakta, karaciğerde, böbrek üstü bezlerde ve midede yüksek konsantrasyonlara ulaşılmıştır. Sıçanlarda protein bağlanması insanlara göre daha düşüktür (%78'e karşı %96). Santral sinir sistemine nüfuz etme oranı ise düşüktür. İtoprid hidroklorür emziren sıçanların sütüne geçmektedir.

Biyotransformasyon:

İtoprid hidroklorür insanlarda kapsamlı bir hepatik metabolizmaya uğrar. Hepatik metabolizma sonrası üç metabolit tespit edilmiştir. Bunlardan biri farmakolojik özelliği olmayan minör aktiviteye sahiptir (itoprid hidroklorürün etkisinin yaklaşık %2-3'üne eşittir). İnsanlardaki başlıca metaboliti tersiyer amin N-dimetil grubunun oksidasyonu ile meydana gelen N-oksittir.

İtoprid hidroklorür flavine bağlı monooksijenaz (FMO3) ile metabolize olur. İnsan FMO-izozimlerinin yoğunluğu ve etkililiği genetik polimorfizime, bu da seyrek otozomal çekinik bir durum olan trimetilaminüriye (balık kokusu sendromu) neden olur. Trimetilaminüri hastalarında itoprid hidroklorürün yarılanma ömrü daha uzundur.

CYP-aracılı reaksiyonlar üzerine yapılan *in vivo* farmakokinetik çalışmalarına göre itoprid hidroklorür CYP2C19 ve CYP2E1 üzerinde inhibe edici veya indükleyici bir etki göstermemiştir. İtoprid hidroklorür uygulamasıyla CYP ve üridin difosfat glükuronozil transferaz aktivitesi değişmemiştir.

Eliminasyon:

İtoprid hidroklorür ve metabolitleri esas olarak idrar ile atılır. Sağlıklı deneklerde tek terapötik dozun ağız yoluyla uygulanmasından sonra itoprid ve N-oksitin üriner atılımı sırasıyla %3,7 ve %75,4'dür.

İtopridin yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralığında farmakokinetiği doğrusaldır. Günde 3 kez 50-200 mg çoklu oral dozlar sonrasında, itoprid hidroklorür ve metabolitleri 7 günlük tedavi süresinde en az birikimle doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

İtoprid karaciğerde metabolize olur ve itoprid ile metabolitlerinin başlıca itrah yolu böbreklerdir. Renal ya da hepatik bozukluğu olan hastalarda bu ilaç kullanılırken hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

İtopridin çocuklarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmadığı için, çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda sıklıkla fizyolojik hipofonksiyon olduğundan, advers reaksiyonlar görülebilir. Yaşlı hastalarda bu ilaç kullanılırken hastalar dikkatlice izlenmeli ve herhangi bir advers reaksiyon görüldüğünde, ilacın dozu azaltılmalı ya da tedaviye son verilmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Ağız yoluyla uygulanan letal doz (tek uygulamada) fare ve sıçanlarda 2000 mg/kg, köpeklerde ise 600 mg/kg'dır.

Klinik öncesi güvenlilik çalışmaları yalnızca insanlarda kullanılan terapötik dozları geçen yüksek dozlarda gerçekleştirilmiş ve ortaya çıkan etkiler açısından insanlarda itoprid kullanımı ile ilgili geçerliliği düşüktür. Bunun yanı sıra, insanlar hayvanlarda olduğundan daha az oranda hormonal etkiye uğramaktadır.

Yüksek dozlarda itoprid hidroklorür (30 mg/kg/gün) sıçanlarda hiperprolaktinemi ve sekonder tersinir endometriyel hiperplaziye sebep olur. Bu durum köpeklerde (100 mg/kg/gün doza kadar) veya primatlarda (300 mg/kg/gün doza kadar) gözlenmemiştir.

Köpeklerde yapılan 3 aylık toksisite çalışmaları ağız yoluyla alınan 30 mg/kg/gün itopridin prostat atrofisine sebep olduğu, ancak sıçanlarda yüksek dozlarda (100 mg/kg/gün) veya primatlarda daha da yüksek dozlarda (300 mg/kg/gün) bu durumun olmadığı görülmüştür. Bu dozlar 6 aya kadar uygulanmıştır.

Hayvanlarda itoprid hidroklorürün karsinojenik potansiyelini gösteren uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır.

İn vitro ve *in vivo* testlerde itoprid hidroklorürün klastojenik ve mutajenik etkileri görülmemiştir.

Fertilite çalışmalarında dişi hayvanların 30 mg/kg/gün doz ve daha fazlasını almaları durumunda hiperprolaktinemi ve sekonder uzamış estron dönemi görülmüştür. 300 mg/kg/gün dozunda uzamış prekoital aralıkları görülmüştür. Kopülasyon veya fertilite ile ilgili yan etkiler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Prejelatinize nişasta
Kroskarmeloz sodyum
Koloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Sepifilm 752 Beyaz (Hidroksipropilmetilselüloz, Mikrokristalin selüloz, Polioksi 40 stearat, Titanyum dioksit E171)

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altında, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC / PVDC / Al blister, kutu
Ambalaj büyüklüğü:40 film tablet (4 x 10 tablet),100 film tablet (10 x 10 tablet)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği' ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Levent

34394 İstanbul
Tel : (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 11 99

8. RUHSAT NUMARASI

235/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.10.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

21.11.2016