

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gapulsid 1 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 1 mg cinitapridu (ve formě hydrogen-tartrátu).

Pomocná látka se známým účinkem: 105 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulatá, bikonvexní, žlutá tableta o průměru přibližně 7,3 mm ± 0,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Gapulsid je indikován u dospělých pacientů :

- k léčbě mírné až středně závažné dysmotilní dyspepsie.
- jako adjuvantní léčba gastroezofageálního refluxu u pacientů, u kterých léčba inhibitory protonové pumpy není dostačující.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dospělí (od 20 let): 1 tableta 3krát denně, 15 minut před každým jídlem. Zvýšení doporučené dávky nepřináší ani vyšší účinnost, ani nezlepšuje subjektivní pocit pacienta.

##### *Pediatrická populace*

Nedoporučuje se podávat cinitaprid dětem a dospívajícím, protože nejsou zkušenosti s jeho použitím u těchto věkových skupin.

##### Způsob podání

Perorální podání.

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Cinitaprid se nesmí podávat pacientům, u nichž by zvýšená stimulace motility žaludku mohla být

škodlivá, buď kvůli přítomnému krvácení, obstrukci nebo perforaci nebo pacientům s prokázanou tardivní dyskinezi vyvolanou neuroleptiky.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U starších pacientů se může při prodloužené léčbě vyvinout tardivní dyskineze.

Ačkoli studie in vitro při koncentracích značně převyšujících plazmatické koncentrace zjištěné v klinických studiích naznačují, že cinitaprid může prodloužit srdeční repolarizaci, studie in vivo na zvířatech i lidech neprokázaly žádný vliv na EKG a především na QT interval.

Upozornění na pomocné látky:

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 23 mg (1 mmol) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Stimulace vyprazdňování žaludku vyvolaná cinitapridem může změnit absorpci některých léčivých přípravků. Pacient musí informovat svého lékaře, pokud je léčen jinými léčivými přípravky.

Cinitaprid potencuje účinek fenothiazinů a dalších antidopaminergních léčivých přípravků na centrální nervový systém.

Snížením vstřebávání může cinitaprid snížit účinek digoxinu.

Atropinová anticholinergika a opioidní analgetika mohou snížit účinek cinitapridu na trávicí trakt.

Podávání cinitapridu spolu s alkoholem, trankvilizéry, hypnotiky nebo narkotiky zesiluje sedativní účinky.

In vitro je cinitaprid metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 (a v menší míře CYP2C8), proto současné perorální nebo parenterální použití léčivých přípravků významně inhibujících tento izoenzym může změnit jeho farmakokinetiku; příklady takových léčivých přípravků jsou:

- Azolová antimykotika, jako ketokonazol, itraconazol, mikonazol a flukonazol. Studie u lidí při opakovaných dávkách cinitapridu v nepřítomnosti a v přítomnosti ketokonazolu prokázala, že farmakokinetická interakce není velká, protože průměrné hodnoty plochy pod křivkou cinitapridu se zvýšily přibližně 2 krát (rozmezí: 0,9 – 4,3, IC del 95 %: 1,5 – 2,4).
- Inhibitory HIV proteázy, zejména indinavir a ritonavir.
- Makrolidová antibiotika, jako erythromycin, klarithromycin nebo troleandomycin.
- Antidepresivum nefazodon.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití cinitapridu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé a nepřímé škodlivé účinky z hlediska reprodukční toxicity. Z preventivních důvodů je

doporučeno neužívat cinitaprid během těhotenství.  
Pokud je jeho použití nezbytné, lékař musí posoudit poměr rizika a přínosu.

#### Kojení

Není známo, zda se cinitaprid vylučuje do mateřského mléka. Z preventivních důvodů je doporučeno neužívat cinitaprid během kojení.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o lidské fertilitě při použití cinitapridu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Gapulsid má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.  
Během léčby cinitapridem nemají pacienti vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, jako řízení vozidel nebo obsluha nebezpečných strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Cinitaprid byl rozsáhle studován u zdravých dospělých dobrovolníků a u pacientů s poruchami gastrointestinální motility, a to jak v placebem kontrolovaných studiích, tak v jiných otevřených, kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích. Také jsou od roku 1989, kdy byl cinitaprid poprvé zaregistrován, k dispozici zkušenosti po uvedení na trh.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a po uvedení na trh jsou uvedeny v následující tabulce podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| <b>Třída orgánových systémů</b>         | <b>Méně časté<br/>(<math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b> | <b>Není známo</b>           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Poruchy nervového systému               | ospalost                                                                    | extrapyramidové účinky*     |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň            |                                                                             | vyrážka, svědění, angioedém |
| Poruchy reprodukčního systému<br>a prsu |                                                                             | gynekomastie, galaktorea    |

\*Extrapyramidové účinky se mohou projevit spasmy svalů obličeje, krku a jazyka, které vymizí po přerušení léčby.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to monitorovat poměr přínos/riziko pro léčivý přípravek. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

[www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Předávkování může způsobit ospalost, dezorientaci a extrapyramidové účinky, které obvykle vymizí po přerušení léčby. Pokud příznaky přetrvávají, je třeba vypumpovat žaludek a podat symptomatickou medikaci. Extrapyramidové reakce jsou kontrolovány podáváním antiparkinsonik, anticholinergik nebo antihistaminik s anticholinergními vlastnostmi.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu. Prokinetika. ATC kód: A03FA08.

#### Mechanismus účinku

Cinitaprid je ortopramid s prokinetickou aktivitou na úrovni gastrointestinálního traktu s výrazným procholinergním účinkem. Blokováním presynaptických serotoninových receptorů zvyšuje uvolňování serotoninu, a tím serotonergní aktivitu. Jeho antidopaminergní aktivita přispívá k terapeutickému účinku.

#### Farmakodynamické účinky

Podávání cinitapridu experimentálním zvířatům prokázalo, že jeho prokinetický účinek působí od dolního jícnového svěrače až k tlustému střevu. Cinitaprid podporuje žaludeční vyprazdňování polotuhých látek u potkanů; stimuluje motilitu v izolovaném ileu morčete, zvyšuje intraluminální tlak v žaludku, duodenu a ileu u psa při vědomí a zvyšuje tlak v dolním jícnovém svěrači a mechanickou aktivitu duodena a tlustého střeva u psa v anestezii. Urychluje střevní pasáž u myši.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích u pacientů a zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že cinitaprid antagonizuje gastroparézu a zvracení vyvolané L-dopou.

V placebem kontrolované studii cinitaprid významně urychlil dobu vyprazdňování žaludku u pacientů s patologicky opožděným vyprazdňováním žaludku. Cinitaprid zlepšuje klinickou symptomatologii pacientů s dyspepsií spojenou se zpomaleným vyprazdňováním žaludku a opožděnou gastrointestinální pasáží.

U pacientů s gastroezofageálním refluxem snižuje cinitaprid počet a trvání refluxních epizod a také dobu, po kterou je hodnota pH jícnu pod 4, a tím významně zlepšuje symptomy tohoto onemocnění. Účinnost v druhém případě může být způsobena nejen zvýšením tlaku v dolním jícnovém svěrači, ale také usnadněním vyprazdňování žaludku.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Distribuce

Farmakokinetika cinitapridu u potkanů po intravenózním podání nejlépe odpovídala bikompartmentovému modelu s velkým distribučním objemem (9,9 l/kg) a relativně pomalou rychlostí eliminace (51-83 min). Při tomto způsobu podání nebyly v plazmě detekovány žádné metabolity.

Při perorálním podání byl prokázán významný metabolismus při prvním průchodu játry. 30 % podané dávky bylo nalezeno během 48 hodin ve žluči.

#### Biotransformace

In vitro studie na rekombinantních mikrozomech naznačují, že cinitaprid je metabolizován CYP3A4 a v menší míře CYP2C8.

### Eliminace

Farmakokinetické studie u lidí byly provedeny po perorálním a intramuskulárním podání při dávkách vyšších, než je terapeutická dávka, a to vzhledem k absenci analytické metody s dostatečnou citlivostí k detekci plazmatických koncentrací dosažených při doporučené dávce.

Tyto studie ukázaly, že po perorálním podání cinitapridu je maximálních plazmatických hladin dosaženo během 2 hodin. Eliminační poločas je 3 až 5 hodin během prvních 8 hodin, se zbytkovým poločasem více než 15 hodin poté, i když s extrémně nízkými plazmatickými hladinami.

Tento farmakokinetický profil naznačuje jako nejvhodnější dávkovací režim frakcionované podávání třikrát denně. Po opakovaném podání cinitapridu nebyla pozorována žádná kumulace.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Cinitaprid má nízkou toxicitu a vysoký terapeutický index. Studie subchronické a chronické toxicity u potkanů a psů nevedly k neočekávaným účinkům a potvrdily dlouhodobou bezpečnost cinitapridu.

Studie reprodukční toxicity a mutagenity neodhalily žádné abnormality.

Elektrofyzilogické studie in vitro ukazují, že cinitaprid může za určitých podmínek prodloužit srdeční repolarizaci. Při koncentracích vyšších než 100násobek plazmatické koncentrace zjištěné u lidí při terapeutické dávce cinitaprid v závislosti na dávce blokuje HERG kanály exprimované v buňkách HEK-293 a prodlužuje trvání akčního potenciálu v izolovaných prasečích Purkyňových vláknech. Naopak v in vivo elektrofyzilogických studiích na morčatech při vědomí nemá při velmi vysokých dávkách (30 mg/kg perorálně) žádný vliv na QT interval.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Laktóza

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E470b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC/Al blistry.

Balení po 50 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

49/138/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 8. 6. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 10. 2023