

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Refla 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg itoprid-hydrochloridu.
Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 70,95 mg laktózy (odpovídající 74,68 mg monohydrátu laktózy).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou, o průměru 7 mm.
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován k léčbě gastrointestinálních příznaků funkční dyspepsie způsobených sníženou gastrointestinální motilitou.
Přípravek je určen pro dospělé.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená denní dávka pro dospělé je 1 tableta 3krát denně před jídlem, tj. 150 mg denně. Maximální denní dávka je 150 mg itopridu. Tato dávka může být v případě potřeby v průběhu onemocnění snížena. Přesné dávkování a délka terapie závisí na klinickém stavu pacienta. Refla se nemá používat déle než 8 týdnů (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku u pediatrické populace do 16 let nebyla stanovena.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Itoprid je metabolizován v játrech. Itoprid a jeho metabolity se vylučují převážně ledvinami (viz bod 5.2). Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin mají být pečlivě sledováni a v případě výskytu nežádoucích účinků je třeba provést vhodná opatření, jako např. snížit dávku nebo terapii přerušit.

Starší pacienti

V klinických studiích se prokázalo, že výskyt nežádoucích účinků u pacientů ve věku 65 let a starších nebyl vyšší než u mladších pacientů. Starším pacientům se má itoprid podávat s přiměřenou opatrností vzhledem ke zvýšenému výskytu poruch jaterních a renálních funkcí, dalších onemocnění nebo léčbě dalšími léky.

Způsob podání

Tablety se mají polykat vcelku a zapíjet dostatečným množstvím tekutin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Refla se nesmí podávat pacientům, pro něž by zvýšená gastrointestinální motilita mohla být škodlivá, např. při gastrointestinálním krvácení, mechanické obstrukci nebo perforaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Itoprid zesiluje účinek acetylcholinu a může vyvolat cholinergní nežádoucí účinky.
Údaje o dlouhodobém používání itopridu nejsou k dispozici.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Itoprid je metabolizován v játrech. Itoprid a jeho metabolity se vylučují především ledvinami. Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin mají být pečlivě sledováni a v případě výskytu nežádoucích účinků je nutné přijmout vhodná opatření, jako např. snížit dávkování nebo přerušit léčbu.

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyla zjištěna interakce při současném podání itopridu s warfarinem, diazepamem, diklofenakem, tiklopidinem, nifedipinem a nikardipinem.

Mezilékové interakce na úrovni cytochromu P450 se nepředpokládají, protože itoprid je metabolizován hlavně prostřednictvím flavin monoxygenázy.

Itoprid působí gastrokineticky, což může ovlivnit vstřebávání současně perorálně podávaných přípravků. Zvláštní pozornost je třeba věnovat lékům s úzkým terapeutickým indexem, léčivým přípravkům s prodlouženým uvolňováním léčivé látky a enterosolventním lékovým formám.

Anticholinergika mohou snížit účinek itopridu.

Látky, jako např. cimetidin, ranitidin, teprenon a cetrexat, neovlivňují prokinetickou aktivitu itopridu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání itopridu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Proto se u těhotných žen a u žen ve fertilním věku, smí itoprid používat pouze tehdy, když terapeutický přínos výrazně převýší možné riziko.

Kojení

Itoprid se vylučuje do mléka kojících potkanů. Vzhledem k možnosti výskytu nežádoucích účinků u kojenců je na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Refla.

Fertilita

Nebyly prokázány žádné účinky itopridu na plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoliv vliv přípravku na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů nebyl zjištěn, zhoršení pozornosti není možno vyloučit, protože se velmi vzácně může vyskytnout závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle terminologie MedDRA a četnosti výskytu za použití následující

konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Nežádoucí účinek</u>	<u>Frekvence</u>
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	Leukopenie*	<i>Méně časté</i>
	Trombocytopenie	<i>Není známo</i>
<u>Poruchy imunitního systému</u>	Anafylaktoidní reakce.	<i>Není známo</i>
<u>Endokrinní poruchy</u>	Hyperprolaktinemie**	<i>Méně časté</i>
	Gynekomastie	<i>Není známo</i>
<u>Poruchy nervového systému</u>	Bolest hlavy	<i>Méně časté</i>
	Závrať	<i>Méně časté</i>
	Tremor	<i>Není známo</i>
<u>Gastrointestinální poruchy</u>	Průjem	<i>Méně časté</i>
	Zácpa	<i>Méně časté</i>
	Bolest břicha	<i>Méně časté</i>
	Zvýšená salivace	<i>Méně časté</i>
	Nauzea	<i>Není známo</i>
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	Žloutenka	<i>Není známo</i>
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáň</u>	Vyrážka	<i>Vzácné</i>
	Erytém	<i>Vzácné</i>
	Svědění	<i>Vzácné</i>
<u>Vyšetření</u>	Zvýšení AST	<i>Není známo</i>
	Zvýšení ALT	<i>Není známo</i>
	Zvýšení Gama-GTP	<i>Není známo</i>
	Zvýšení alkalické fosfatázy	<i>Není známo</i>
	Zvýšení bilirubinu	<i>Není známo</i>

*Je třeba pečlivě sledovat hematologické kontroly. Při výskytu neobvyklých příznaků je nutno léčbu přerušit.

**Pokud se vyskytne např. galaktorea nebo gynekomastie, je nutno léčbu přerušit nebo ukončit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10;

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

S předávkováním u lidí nejsou zkušenosti. Při předávkování je obvyklým opatřením výplach žaludku a symptomatická terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii funkčních poruch trávicího traktu, prokinetika, ATC kód: A03FA07.

Mechanismus účinku

Itoprid aktivuje gastrointestinální propulzní motilitu antagonistickým účinkem na dopaminové D₂ receptory a inhibičním účinkem na acetylcholinesterázu. Itoprid aktivuje uvolňování acetylcholinu a inhibuje jeho degradaci.

Itoprid má také antiemetický účinek, založený na interakci s dopaminovými D₂ receptory nacházejícími

se v chemoreceptorové zóně. Tento účinek byl demonstrován na dávce závislou inhibicí zvracení u psů vyvolaného apomorfinem.

Itoprid urychluje vyprazdňování žaludku u lidí a neovlivňuje plazmatické koncentrace gastrinu.

Itoprid má vysoce specifický účinek v horní části gastrointestinálního traktu, kde pozitivně ovlivňuje funkční dyspepsii, definovanou jedním nebo více příznaky: postprandiální plností, časnou sytostí, bolestí v epigastriu a pálením v epigastriu a žádným důkazem strukturálního onemocnění (včetně horní endoskopie), které by tyto příznaky pravděpodobně vysvětlovalo.

Délka podávání v klinických studiích byla maximálně 8 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Itoprid se rychle a téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Relativní biologická dostupnost asi 60 % je daná metabolismem při prvním průchodu játry (first-pass metabolismus). Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost přípravku. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy 30 až 50 minut po podání 50 mg itopridu.

Po opakovaném perorálním podání dávek v rozmezí 50 až 200 mg 3krát denně po dobu 7 dní vykazoval itoprid a jeho metabolity lineární farmakokinetiku s minimální kumulací.

Distribuce

Přibližně 96 % itopridu se váže na plazmatické bílkoviny, a to převážně na albumin. Na α -1-kyselý glykoprotein se váže méně než 15 % podílu vázaného itopridu.

U potkanů je itoprid extenzivně distribuován do tkání ($V_{d\beta} = 6,1$ l/kg) s výjimkou centrální nervové soustavy; vysoké koncentrace dosahuje v ledvinách, tenkém střevě, játrech, nadledvinách a žaludku. Vazba na bílkoviny u potkanů byla nižší než u lidí (78 % oproti 96 %). Přejchod do CNS byl minimální. Itoprid přechází do mléka laktujících potkanů.

Biotransformace

Itoprid se u lidí extenzivně metabolizuje v játrech. Byly identifikovány tři metabolity, z nichž pouze jeden vykazuje menší aktivitu bez farmakologického významu (přibližně 2 až 3 % účinku itopridu).

Itoprid je metabolizován flavin monooxygenázou (FMO3). Množství a účinnost lidských FMO izoenzymů může mít souvislost s genetickým polymorfismem, což může vést ke vzácnému autozomálně recesivnímu onemocnění, známému jako trimethylaminurie (fish odour syndrome/syndrom rybiho zápachu). Biologický poločas itopridu může být u pacientů s trimethylaminurií delší.

Farmakokinetické *in vivo* studie reakcí zprostředkovaných CYP neprokázaly inhibiční ani indukční účinek itopridu na CYP2C19 a CYP2E1. Podání itopridu nemělo vliv na obsah CYP ani na aktivitu uridin-difosfát-glukuronyl transferázy.

Eliminace

Itoprid a jeho metabolity jsou primárně vylučovány močí. Množství močí vyloučeného itopridu a N-oxidu po perorálním podání jednorázové terapeutické dávky zdravým dobrovolníkům bylo 3,7 %, respektive 75,4 %.

Poločas vylučování itopridu je přibližně 6 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie bezpečnosti byly provedeny jen s dávkami vysoce převyšujícími terapeutické dávky u člověka a zjištěné účinky mají pouze malý význam pro použití itopridu u lidí. Kromě toho jsou lidé méně citliví vůči hormonálním účinkům pozorovaným u zvířat.

Vysoké dávky itopridu (30 mg/kg/den) vyvolaly hyperprolaktinemii a sekundární reverzibilní hyperplazii děložní sliznice u potkanů. Toto však nebylo prokázáno u psů (dávka do 100 mg/kg/den) a opic (dávka do 300 mg/kg/den).

V 3měsíční studii toxicity prováděné na psech se zjistila atrofie prostaty po perorální dávce itopridu 30 mg/kg/den, ale ne po 6měsíčním perorálním podávání vyšších dávek (100 mg/kg/den) potkanům nebo ještě vyšších dávek (300 mg/kg/den) u opic.

Dlouhodobé studie kancerogenity na zvířatech nebyly provedeny.

V sérii *in vitro* a *in vivo* testů nebyl zjištěn klastogenní a mutagenní účinek itopridu.

Ve studiích fertility u samic zvířat, které dostávaly dávky 30 mg/kg/den a nebo vyšší, byly pozorovány hyperprolaktinémie a sekundární prodloužení estrálního cyklu. Při dávkách 300 mg/kg/den byl pozorován prodloužený předkoitální interval. Nebyl prokázán nežádoucí účinek na populaci a fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl kroskarmelózy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry II 85F18422 bílá:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100 nebo 120 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

49/116/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 3. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

01. 12. 2024