

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

DORALIN 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40mg otilonium bromide
Έκδοχο με γνωστή δράση: περίπου 28 mg μονοϋδρικής λακτόζης, ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλά λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Σπαστικές καταστάσεις και λειτουργική δυσκινησία του γαστρεντερικού συστήματος (σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, γαστρίτιδα, γαστροδωδεκαδακτυλίτιδα, εντερίτιδα και οισοφαγίτιδα).

Επίσης, το DORALIN συνιστάται για την προετοιμασία ασθενών προκειμένου να υποβληθούν σε ενδοσκοπήσεις οισοφάγου, στομάχου, δωδεκαδακτύλου, εντέρου και ορθού.

Το Doralin ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Γενικά χορηγούνται 20-40mg, 2-3 φορές την ημέρα, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Doralin σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Συνεπώς η χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν συνιστάται. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του otilonium bromide 40 mg επικαλυμμένα δισκία σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών είναι περιορισμένα, συνεπώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία λαμβάνονται από το στόμα κατά προτίμηση 20 λεπτά πριν από το γεύμα με λίγο νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Doralin θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα, υπερτροφία του προστάτη και στένωση του πυλωρού.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων του βρωμιούχου οτιλονίου με άλλα προϊόντα. Στη συνιστώμενη δόση των 40 mg 2 ή 3 φορές ημερησίως, η επίδραση του βρωμιούχου οτιλονίου στο συνολικό χρόνο γαστρεντερικής διέλευσης φαίνεται να μην είναι σημαντική.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα από την χρήση του Otilonium Bromide σε έγκυες γυναίκες.

Οι μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης ή μεταλλαξιογένεσης ή τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή ή ανάπτυξη.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την χρήση του Otilonium bromide σε γυναίκες που θηλάζουν.

Όπως για όλα τα φάρμακα η χρήση του otilonium bromide σε γυναίκες εγκύους ή σε μητέρες που θηλάζουν πρέπει να περιορίζεται σε καταστάσεις απόλυτης ανάγκης και πάντοτε υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Doralin δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές που έλαβαν χώρα με το βρωμιούχο οτιλόνιο το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό, τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν πολύ λίγα σε αριθμό και επικαλύπτονται με αυτά που αναφέρθηκαν για τις ομάδες φαρμάκων εικονικό/αναφοράς (βλέπε τον πίνακα παρακάτω).

Πίνακας με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφανίζεται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βρωμιούχο οτιλόνιο ταξινομείται ως εξής:

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι Συχνές: Ξηρότητα στόματος Ναυτία
-------------------------------	--

	Άνω κοιλιακό άλγος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι Συχνές: Κνησμός Ερύθημα Άγνωστη συχνότητα: Κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι Συχνές: Κόπωση Εξασθένιση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι Συχνές: Κεφαλαλγία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι Συχνές: Ίλιγγος

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία, έχουμε λάβει μεμονωμένες αναφορές για αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος (κνίδωση, αγγειοοίδημα). Επειδή αυτές οι αντιδράσεις αναφέρονται οικειοθελώς από πληθυσμό αβέβαιου μέγεθους, δεν είναι δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητάς τους, η οποία επομένως δεν είναι γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Το otilonium bromide αποδείχθηκε πρακτικά στερούμενο τοξικότητας στα ζώα, καθώς χρησιμοποιήθηκε σε δόσεις που ξεπέρασαν πολλές φορές τη συνήθη φαρμακολογική δόση (βλέπε παράγραφο «Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας». Συνεπώς, και στον άνθρωπο, δεν

αναμένεται να παρουσιαστούν συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε ειδικές περιπτώσεις συνιστάται συμπτωματική αντιμετώπιση καθώς και υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: συνθετικοί αντιχολινεργικοί παράγοντες, ενώσεις τεταρτοταγούς αμμωνίου. Κωδικός ATC: A03AB06

Το otilonium bromide είναι το πρωτότυπο μιας κατηγορίας τεταρτοταγών αλάτων του 2-αμινοαιθυλ-N-βενζοϋλαμινο-βενζοϊκού.

Μηχανισμός δράσης

Το βρωμιούχο οτιλόνιο δρα κυρίως μεταβάλλοντας τις ροές ιόντων Ca^{2+} από τις κυτταρικές και εξωκυτταρικές θέσεις και ως εκ τούτου μειώνει την ενεργοποίηση της συσταλτικής δραστηριότητας και του σπλαχνικού πόνου, πιθανότατα μέσω της αναστολής των διαύλων ασβεστίου τύπου L- και T- εντός των εντερικών λείων μυϊκών κυττάρων, και των περιφερικών αισθητικών νευρώνων, αντίστοιχα.

Επιπρόσθετες φαρμακολογικές επιδράσεις θα μπορούσαν να ασκηθούν μέσω της αλληλεπίδρασης με τους NK1 και NK2 υποδοχείς ταχυκινίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το βρωμιούχο οτιλόνιο ασκεί αντισπασμωδική δράση στον λείο μυ του τελικού τμήματος του εντέρου (κόλον και ορθού). Έχει αυτό το αποτέλεσμα σε δόσεις που δεν επηρεάζουν τη γαστρική έκκριση ή προκαλούν τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μοιάζουν με αυτές της ατροπίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια εκτεταμένη ανάλυση μιας διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης 15 εβδομάδων με βρωμιούχο οτιλόνιο, που διεξήχθη σε 378 ασθενείς με IBS (μελέτη SpC1M) έδειξε ότι ο ρυθμός απόκρισης στη θεραπεία εντός 2-4 μηνών ήταν σημαντικά υψηλότερος στο βρωμιούχο οτιλόνιο (36.9%) από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22.5%, $P = 0.007$). Σε κάθε μήνα θεραπείας, ο ρυθμός μηνιαίας απόκρισης ήταν υψηλότερος στην ομάδα βρωμιούχου οτιλονίου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P < 0.05$). Το συνολικό μέρος του πληθυσμού που ανταποκρίθηκε μηνιαία και εβδομαδιαία στη θεραπεία όσον αφορά τα μεμονωμένα τελικά σημεία (ένταση και συχνότητα του πόνου και της δυσφορίας, μετεωρισμός / κοιλιακή διάταση, σοβαρότητα διάρροιας ή δυσκοιλιότητα και βλέννα στα κόπρανα) ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με βρωμιούχο οτιλόνιο από ότι στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, με διαφορές που κυμαίνονται από 10% έως 20%. Η ανάλυση της υποομάδας για το αποτέλεσμα της συχνότητας της αφόδευσης και της συνοχής των κοπράνων υποδεικνύει ότι ασθενείς με διάρροια έχουν ένα επιπλέον όφελος. Τα ευρήματα ασφάλειας σχετικά με τη χρήση του βρωμιούχου οτιλονίου υπερέβαιναν εκείνα του εικονικού φαρμάκου.

Το βρωμιούχο οτιλόνιο επιβεβαιώθηκε αποτελεσματικό σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μεγάλη ($n = 356$ ασθενείς με IBS) κλινική μελέτη (μελέτη OBIS), η οποία επιβεβαιώνει την υπεροχή του στο εικονικό φάρμακο με τη μείωση της συχνότητας του κοιλιακού άλγους, την ένταση του κοιλιακού μετεωρισμού και την πρόληψη της υποτροπής συμπτωμάτων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το βρωμιούχο οτιλόνιο φτάνει στο σημείο της φαρμακολογικής του

δράσης πιθανώς κατευθείαν μέσω του εντερικού τοιχώματος, επειδή η συστηματική απορρόφηση του φαρμάκου μετά από χορήγηση από το στόμα είναι πολύ χαμηλή (3%). Συνεπώς, η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι χαμηλή.

Κατανομή

Μετά από του στόματος χρήση, έχει περιγραφεί υψηλή κατανομή του φαρμάκου στους λείους μυς του παχέος εντέρου και του ορθού. Η χρήση του φαρμάκου λίγο πριν από το γεύμα εξασφαλίζει φαρμακολογικά αποτελεσματική τοπική βιοδιαθεσιμότητα του προϊόντος, στην περιοχή της θεραπευτικής δράσης και έγκαιρη δράση κατά των κύριων συμπτωμάτων της νόσου..

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια

Το βρωμιούχο οτιλόνιο δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Εφόσον το βρωμιούχο οτιλόνιο με την από του στόματος χορήγηση απορροφάται ελάχιστα στη συστηματική κυκλοφορία, δεν αναμένεται η μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία να επιδράσει στην τοπική του έκθεση.

Αποβολή

Ειδικές μελέτες έδειξαν ότι μετά από του στόματος χορήγηση η απορρόφηση του φαρμάκου είναι πολύ μικρή (περίπου 5% της δόσης).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα: δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρες περιπτώσεις σε από του στόματος δόσεις έως 1000 mg/kg σε σκύλους, DL50 σε από του στόματος δόσεις βρωμιούχου οτιλόνιου έως 1500 mg/kg σε αρουραίους. .

Χρόνια τοξικότητα: δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές σε βιοχημικές και ιστολογικές εξετάσεις, σε πειραματόζωα όπου χορηγήθηκε από το στόμα δόση των 80 mg/kg/ημέρα για 180 ημέρες.

Εμβρυοτοξικότητα: δεν έχουν παρατηρηθεί εμβρυοτοξικές και τερατογόνες επιδράσεις σε σε αρουραίους και επίμνες σε δόσεις έως 60 mg/kg..

Γονοτοξικότητα: καθιερωμένες *in vitro* και *in vivo* μη κλινικές δοκιμές δεν έχουν δείξει κάποια μεταλλαξιογόνο δράση του βρωμιούχου οτιλόνιου

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κάθε δισκίο περιέχει:

Πυρήνας δισκίου:

Starch rice, lactose monohydrate, sodium starch glycollate A, magnesium stearate.

Επικάλυψη δισκίου :

hypromellose, titanium dioxide E 171 CI 77891, macrogols (polyethyleneglycol 4000, polyethyleneglycol 6000, talc.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

PVC / PVCD // Al blister packs με 30 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A. MENARINI Industrie Farmaceutiche Riunite Srl

50131 Firenze - ITALY

Τοπικός αντιπρόσωπος:

Menarini Hellas A.E.

Αν. Δαμβέργη 7 - ΑΘΗΝΑ

τηλ. : 8316111-13

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα

Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας: 67550/13/11-12-2014

Κύπρος

Αριθμός Ειδικής Άδειας Κυκλοφορίας: S00798

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29/11/1991

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης 06/02/2007

Κύπρος

Ημερομηνία έκδοσης Ειδικής άδειας κυκλοφορίας: 26/08/2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης της Ειδικής άδειας κυκλοφορίας: 21/12/2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ