

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Itoprid PMCS 50 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje itopridi hydrochloridum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktózy 74,68 mg.

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 určen k léčbě gastrointestinálních příznaků funkční, nonulcerózní dyspepsie, jako je pocit nadýmání, plného žaludku, diskomfortu až bolestivého tlaku v nadbřišku, anorexie, pálení žáhy, nauzea a zvracení.

Tento léčivý přípravek je určen pro dospělé.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená denní dávka pro dospělé je 150 mg denně, tj. 1 tableta 3krát denně před jídlem. Tato dávka může být snížena podle průběhu onemocnění. Přesné dávkování a délka terapie závisí na klinickém stavu pacienta. V klinických studiích byla délka podávání maximálně 8 týdnů. Itoprid PMCS se nemá užívat déle než 8 týdnů (viz bod 5.1).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Itoprid PMCS u dětí do 16 let věku nebyla stanovena.

##### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

Itoprid je metabolizován v játrech. Itoprid a jeho metabolity jsou vylučovány 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 dávkování nebo přerušit léčbu.

##### *Starší pacienti*

V klinických studiích se prokázalo, že výskyt nežádoucích účinků u pacientů od 65 let věku nebyl vyšší než u mladších pacientů. Starším pacientům se má itoprid podávat s přiměřenou opatrností

vzhledem ke zvýšenému výskytu poruch funkcí jater a ledvin, dalších onemocnění nebo léčbě dalšími léky.

#### Způsob podání

Tablety se mají polykat celé s dostatečným množstvím tekutin.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Itoprid PMCS 50 mg se nemá 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 vedlejší cholinergní účinky. Údaje o dlouhodobém podávání itopridu nejsou k dispozici.

#### *Porucha funkce jater nebo ledvin*

Itoprid je metabolizován v játrech. Itoprid a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. 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 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 žádná interakce při současném podání itopridu s warfarinem, diazepamem, diklofenakem, tiklopidinem, nifedipinem a nikardipinem.

Interakce na úrovni cytochromu P450 se nepředpokládají, protože itoprid je metabolizován hlavně prostřednictvím flavin monooxygenázy.

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 lékovým formám s enterosolventním obalem. Anticholinergní látky mohou snížit účinek itopridu.

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

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

#### Těhotenství

Bezpečnost itopridu v těhotenství nebyla stanovena. Proto se u těhotných žen a u žen, u kterých nelze těhotenství vyloučit, smí itoprid používat pouze tehdy, když terapeutický přínos výrazně převyšuje možná rizika.

#### Kojení

Údaje o vylučování itopridu do mateřského mléka jsou známy pouze u zvířat. Vzhledem k možnému výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí je třeba na základě posouzení důležitosti tohoto léčivého přípravku pro matku rozhodnout, zda ukončit podávání přípravku Itoprid PMCS nebo přerušit kojení.

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

Ačkoli vliv přípravku na schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů nebyl zjištěn, zhoršení bdělosti 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### Poruchy krve a lymfatického systému

*Méně časté:* leukopenie.

*Není známo:* trombocytopenie.

\*Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům během hematologického vyšetření. Při výskytu neobvyklých příznaků je nutno léčbu přerušit.

### Poruchy imunitního systému

*Není známo:* anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce.

### Endokrinní poruchy

*Méně časté:* hyperprolaktinemie\*\*.

*Není známo:* gynekomastie.

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

### Psychiatrické poruchy

*Méně časté:* podrážděnost.

### Poruchy nervového systému

*Méně časté:* bolest hlavy, poruchy spánku, závrať.

*Není známo:* tremor.

### Gastrointestinální poruchy

*Méně časté:* průjem, zácpa, bolest břicha, hypersalivace.

*Není známo:* nauzea.

### Poruchy jater a žlučových cest

*Není známo:* ikterus.

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

*Vzácné:* vyrážka, erytém, pruritus.

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

*Méně časté:* bolest na hrudi nebo zad.

### Poruchy ledvin a močových cest

*Méně časté:* zvýšení hladiny BUN (močovinnový dusík v krvi) a hladiny kreatininu.

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Méně časté:* únava.

### Vyšetření

*Není známo:* zvýšení hladiny AST, zvýšení hladiny ALT, zvýšení hladiny gama-GTP, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy, zvýšení hladiny bilirubinu.

### 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:

## 4.9 Předávkování

S předávkováním u lidí nejsou zkušenosti. Při předávkování se mají použít obvyklá opatření – 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 D<sub>2</sub> receptory a inhibičním účinkem na acetylcholinesterázu. Itoprid aktivuje uvolňování acetylcholinu a inhibuje jeho degradaci.

Itoprid má také antiemetický účinek, založený na interakci s dopaminovými D<sub>2</sub> 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.

Itoprid má vysoce specifický účinek na horní část gastrointestinálního traktu.

Itoprid neovlivňuje plazmatické koncentrace gastrinu.

V klinických studiích byla délka podávání maximálně 8 týdnů.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Itoprid se rychle a téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Relativní biologická dostupnost přibližně 60 % je daná metabolismem při prvním průchodu játry (first-pass metabolismus). Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost přípravku. Maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub> 0,28 µg/ml) jsou dosaženy 30 až 45 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 akumulací.

#### 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<sub>dB</sub> = 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 %). Přejít do CNS byl minimální. Itoprid přechází do mléka kojících 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). Primárním metabolitem u lidí je N-oxid, který vzniká oxidací terciárního aminu N-dimethylové skupiny.

Itoprid je metabolizován flavin monoxygenázou (FMO3). Množství a účinnost lidských FMO izoenzymů může mít souvislost s genetickým polymorfismem, což může vést ke vzácnému autozomálně recesivnímu stavu, známému jako trimethylaminurie (fish odour syndrome/syndrom rybího 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 uridindifosfátglukuryltransferázy.

### Eliminace

Itoprid a jeho metabolity jsou primárně vylučovány močí. Množství moči 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 mnohonásobně převyšujícími terapeutické dávky u člověka a zjištěné účinky mají pouze malý význam pro použití itopridu u lidí. Navíc 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, ale ne u psů (dávka až 100 mg/kg/den) nebo opic (dávka až 300 mg/kg/den).

Ve 3měsíční studii toxicity prováděné na psech se zjistila atrofie prostaty po perorálním podání itopridu v dávce 30 mg/kg/den. Tento účinek ale nebyl pozorován po 6měsíčním podávání vyšších dávek (100 mg/kg/den) potkanům nebo ještě vyšších dávek (300 mg/kg/den) opicím.

Dlouhodobé studie kancerogenity na zvířatech nebyly provedeny.

V řadě *in vitro* a *in vivo* testů nebyly zjištěny žádné klastogenní ani mutagenní účinky itopridu.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

Makrogol 3350

Mastek

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 30, 40, 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**

Žádné zvláštní 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**

49/625/10-C

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

Datum první registrace: 11. 8. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 6. 2015

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 4. 2022