

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Progit 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg itopridihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 70,95 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoiset tai lähes valkoiset, pyöreät, kaksoiskuperat, jakourteelliset kalvopäällysteiset tabletit, joiden halkaisija on 7 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Maha-suolikanavan vähentyneen motiliteetin aiheuttamasta toiminnallisesta dyspepsiasta johtuvien maha-suolikanavan oireiden hoito.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annos aikuisille on 1 tabletti 3 kertaa päivässä ennen ateriaa, mikä vastaa 150 mg:aa itopridia vuorokaudessa. Enimmäisannos vuorokautta kohden on 150 mg itopridia.

Tätä annosta voidaan tarvittaessa pienentää sairauden aikana. Tarkka annostus ja hoidon kesto määräytyvät potilaan kliinisen tilan mukaan. Progit-valmistetta ei pidä käyttää kauemmin kuin 8 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Tämän valmisteiden turvallisuutta alle 16-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Itopridi metaboloituu maksassa. Itopridi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 5.2). Potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, on seurattava huolellisesti. Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin: annosta on esimerkiksi pienennettävä tai hoito on lopetettava.

Ikäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutusten ilmaantuvuus vähintään 65-vuotiailla potilailla ei ollut suurempi kuin nuoremmilla potilailla. Annettaessa itopridia ikäkkäille potilaille on noudatettava

asiaankuuluvaa varovaisuutta, koska heillä on enemmän maksan ja munuaisten toimintahäiriöitä sekä muita sairauksia ja lääkityksiä.

Antotapa

Tabletit on nieltävä kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa ennen aterioita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Progit 50 mg -valmistetta ei saa antaa potilaille, joille maha-suolikanavan motiliteetin lisääntyminen saattaa olla haitaksi, kuten potilaille, joilla on maha-suolikanavan verenvuotoa tai maha-suolikanavan mekaaninen tukkeuma tai puhkeama.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itopridi tehostaa asetyylikoliinin vaikutuksia ja voi aiheuttaa kolinergisia haittavaikutuksia. Tietoja itopridin pitkäaikaisesta käytöstä ei ole saatavilla.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Itopridi metaboloituu maksassa. Itopridi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munaisten kautta. Potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, on seurattava huolellisesti. Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin: annosta on esimerkiksi pienennettävä tai hoito on lopetettava.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun itopridia annettiin samanaikaisesti varfariinin, diatsepaamin, diklofenaakin, tiklopidiinin, nifedipiinin ja nikardipiinin kanssa.

Sytokromi P450 -välitteisestä metaboliasta johtuvia lääketyhteisvaikutuksia ei odoteta syntyvän, koska itopridi metaboloituu pääasiassa flaviinimono-oksigenaasin vaikutuksesta.

Itopridin maha-suolikanavan motiliteettia lisäävä vaikutus saattaa vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta annettavien lääkkeiden imeytymiseen. Tämä on huomioitava erityisesti käytettäessä lääkkeitä, joilla on kapea terapeutinen indeksi, lääkkeitä, joiden vaikuttava aine vapautuu hitaasti, ja enteropäällysteisiä valmisteita.

Antikolinergiset aineet saattavat heikentää itopridin vaikutusta.

Esimerkiksi simetidiinin, ranitidiinin, teprenonin ja setreksaatin kaltaiset aineet eivät muuta itopridin prokineettistä vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja itopridin käytöstä raskaana oleville naisille. Siksi itopridia saa käyttää raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos hoidosta saavat hyödyt ylittävät mahdolliset riskit merkittävästi.

Imetys

Itopridi erittyi imettävien rottien maitoon. Koska imeväiseen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko itopridihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Itopridilla ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikka vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole havaittu, vireystilan heikentymistä ei voida poissulkea, sillä hyvin harvinaisissa tapauksissa saattaa esiintyä huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokkien ja seuraavien yleisyysluokkien mukaan:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Itopridi oli hyvin siedetty eikä vakavia haittavaikutuksia havaittu kliinisten tutkimusten aikana.

<u>Elinjärjestelmäluokka</u>	<u>Haittavaikutus</u>	<u>Yleisyys</u>
<u>Veri ja imukudos</u>	Leukopenia*	Melko harvinainen
	Trombosytopenia	Tuntematon
<u>Immuunijärjestelmä</u>	Anafylaktoidinen reaktio	Tuntematon
<u>Umpieritys</u>	Hyperprolaktinemia**	Melko harvinainen
	Gynekomastia	Tuntematon
<u>Hermosto</u>	Päänsärky	Melko harvinainen
	Huimaus	Melko harvinainen
	Vapina	Tuntematon
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Ripuli	Melko harvinainen
	Ummetus	Melko harvinainen
	Vatsakipu	Melko harvinainen
	Lisääntynyt syljeneritys	Melko harvinainen
	Pahoinvointi	Tuntematon
<u>Maksa ja sappi</u>	Ikterus	Tuntematon
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>	Ihottuma	Harvinainen
	Eryteema	Harvinainen
	Kutina	Harvinainen
<u>Tutkimukset</u>	Kohonnut ASAT-arvo	Tuntematon
	Kohonnut ALAT-arvo	Tuntematon
	Kohonnut GGT-arvo	Tuntematon
	Kohonnut AFOS-arvo	Tuntematon
	Kohonnut bilirubiini	Tuntematon

* Potilaita on seurattava huolellisesti verikokeiden avulla. Jos poikkeavuuksia havaitaan, hoito on lopetettava.

** Galaktorrean tai gynekomastian ilmaantuessa hoito on keskeytettävä tai lopetettava.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksia ei ole esiintynyt ihmisillä. Yliannostusta hoidetaan tavanomaisesti, mahahuuhtelulla ja oireenmukaisella hoidolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

ruoansulatuskanavan toiminnallisten häiriöiden lääkkeet, suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet;
ATC-koodi: A03FA07

Vaikutusmekanismi

Itopridi aktivoi maha-suolikanavan eteenpäin vievää motiliteettia salpaamalla D₂-dopamiinireseptoreja ja estämällä asetyylikoliiniesteraasia. Itopridi aktivoi asetyylikoliinin vapautumista ja estää sen hajoamista. Lisäksi itopridilla on antiemeettinen vaikutus, joka perustuu interaktioon D₂-dopamiinireseptorien kanssa kemoreseptorivyöhykkeellä. Tämä vaikutus osoitettiin koirilla, joilla apomorfiinilla aikaansaatu oksentelu levittyi annosriippuvaisesti.

Itopridi nopeuttaa mahalaukun tyhjentymistä ihmisillä, eikä se vaikuta plasman gastriinipitoisuuteen. Itopridilla on voimakas spesifinen vaikutus maha-suolikanavan yläosassa, jossa se lievittää toiminnallista dyspepsiaa, eli yhtä tai useampaa seuraavista oireista silloin, kun näyttöä rakenteellisesta sairaudesta oireiden todennäköisenä aiheuttajana ei ole (myöskään maha-suolikanavan yläosan endoskopian perusteella): aterianjälkeinen täyttymisen tunne, varhainen kylläisyyden tunne, ylävatsakipu ja ylävatsan polttelu.

Annon kesto kliinisissä tutkimuksissa oli enintään 8 viikkoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Itopridi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti maha-suolikanavasta. Ensikierron metabolian vuoksi suhteellinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoka ei vaikuta valmisteen hyötyosuuteen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–45 minuutissa 50 mg:n itopridiannoksen antamisesta.

Sen jälkeen, kun itopridia oli annettu seitsemän päivän ajan toistuvasti annosalueella 50–200 mg kolmesti päivässä, itopridin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka oli lineaarista ja kumuloituminen minimaalista.

Jakautuminen

Noin 96 % itopridista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Alle 15 % itopridista sitoutuu happamaan alfa-1-glykoproteiiniin.

Rotilla itopridi jakautuu laajalti kudoksiin ($V_{d\beta} = 6,1$ l/kg) keskushermostoa lukuun ottamatta; suuri pitoisuus saavutetaan munuaisissa, ohutsuolessa, maksassa, lisämunuaisissa ja mahalaukussa.

Proteiineihin sitoutuminen oli vähäisempää rotilla kuin ihmisillä (78 % vs. 96 %). Keskushermostoon kulkeutuminen oli minimaalista. Itopridi erittyi imettävien rottien maitoon.

Biotransformaatio

Itopridin maksametabolia on runsasta ihmisillä. Metaboliitteja havaittiin kolme, joista yhdellä oli vähäinen, farmakologisesti merkityksetön vaikutus (noin 2–3 % itopridin vaikutuksesta).

Itopridi metaboloituu flaviinimono-oksigenaasin (FMO3) vaikutuksesta. Ihmisen FMO-isoentsyymien määrä ja teho voivat liittyä geneettiseen polymorfismiin, joka voi aiheuttaa harvinaisen resessiivisesti periytyvän trimetyyliaminurian (kalanhajuoireyhtymän). Trimetyyliaminuria voi pidentää eliminaation puoliintumisaikaa.

CYP-välitteisiä reaktioita arvioivissa farmakokineettisissä *in vivo* -tutkimuksissa itopridin ei havaittu estävän tai indusoivan CYP2C19- ja CYP2E1-entsyymejä. Itopridin anto ei vaikuttanut CYP-entsyymien määrään tai UDP-glukuronyylitransferaasin aktiivisuuteen.

Eliminaatio

Itopridi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Erittyneen itopridin ja N-oksidin osuudet terveille tutkittaville suun kautta annetun terapeuttisen kerta-annoksen jälkeen olivat 3,7 % ja 75,4 %. Itopridin puoliintumisaika on noin 6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa käytetyt altistukset ylittivät ihmisille terapeuttisilla annoksilla saavutetun altistuksen niin huomattavasti, että tutkimustuloksilla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Lisäksi ihmiset ovat vähemmän herkkiä eläimillä havaituille hormonaalisille vaikutuksille.

Suuret itopridiannokset (30 mg/kg/vrk) aiheuttivat hyperprolaktinemiaa ja sekundaarista korjautuvaa kohdun limakalvon hyperplasiaa rotilla, mutta ei koirilla (suurin annos 100 mg/kg/vrk) eikä kädellisillä (suurin annos 300 mg/kg/vrk).

Koirilla tehdyssä 3 kuukauden pituisessa toksisuustutkimuksessa havaittiin eturauhasen atrofiaa suun kautta annettujen 30 mg/kg/vrk:n annosten jälkeen. Vaikutusta ei havaittu rotilla sen jälkeen, kun tätä suurempia annoksia (100 mg/kg/vrk) oli annettu suun kautta kuuden kuukauden ajan, eikä kädellisillä vielä suurempien annosten (300 mg/kg/vrk) antamisen jälkeen.

Pitkäaikaisia karsinogeenisuutta koskevia eläintutkimuksia ei ole tehty.

In vitro- ja *in vivo* -kokeiden sarjassa itopridilla ei havaittu klastogeenisiä tai mutageenisia vaikutuksia.

Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa, joissa eläimille annetut annokset olivat vähintään 30 mg/kg/vrk, havaittiin hyperprolaktinemiaa ja sekundaarista kiimasyklin pidentymistä. Parittelua edeltävän jakson pidentymistä havaittiin 300 mg/kg/vrk:n annoksilla. Paritteluun tai hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Kroskarmelloosinatrium

Vedetön kolloidinen piiidioksidi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste (Opadry II White 85F18422):

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

PVC/PVdC/Al-läpipainopakkaus, pahvikotelo.
Pakkauskoko: 15, 20, 30, 40, 60, 100 tai 120 kalvopäällysteistä
tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVANHALTIJA

Kappler Pharma Consult GmbH, Fonyoder Strasse 18, 89340 Leipheim, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 37980

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. 2. 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3. 8. 2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Progit 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg itopridhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 70,95 mg laktos (som laktosmonohydrat).
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita till nästan vita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter med brytskåra, 7 mm i diameter.
Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av gastrointestinala symtom vid funktionell dyspepsi orsakade av nedsatt gastrointestinal motilitet.

Detta läkemedel är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna är 1 tablett tre gånger dagligen före måltid, motsvarande 150 mg itoprid dagligen. Den högsta rekommenderade dagliga dosen är 150 mg itoprid.
Denna dos kan vid behov reduceras under sjukdomsförloppet. Exakt dosering och behandlingstid beror på patientens kliniska tillstånd. Progit ska inte användas längre än 8 veckor (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för detta läkemedel för barn under 16 år har inte fastställts.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Itoprid metaboliseras i levern. Itoprid och dess metaboliter utsöndras främst via njurarna (se avsnitt 5.2). Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion ska övervakas noggrant, och vid biverkningar ska adekvata åtgärder vidtas, till exempel dosreduktion eller utsättning av behandlingen.

Äldre

Kliniska studier har visat att biverkningsfrekvensen hos patienter i åldrarna 65 år och äldre inte var högre än hos yngre patienter. Itoprid ska ges med försiktighet till äldre patienter på grund av ökad incidens av nedsatt lever- och njurfunktion, andra sjukdomar eller behandling med andra läkemedel.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela före måltid tillsammans med tillräcklig mängd vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Progit 50 mg ska inte användas till patienter för vilka ökad gastrointestinal motilitet skulle kunna vara skadlig, till exempel hos patienter med gastrointestinal blödning, mekanisk obstruktion eller perforation.

4.4 Varningar och försiktighet

Itoprid potentierar acetylkolinverkan och kan orsaka kolinergera biverkningar. Det finns inga data avseende långtidsbehandling med itoprid.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Itoprid metaboliseras i levern. Itoprid och dess metaboliter utsöndras främst via njurarna. Patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion ska övervakas noggrant, och vid biverkningar ska adekvata åtgärder vidtas, till exempel dosreduktion eller utsättning av behandlingen.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos–galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ingen interaktion observerades när itoprid administrerades samtidigt med warfarin, diazepam, diklofenak, tiklopidin, nifedipin och nikardipin.

Läkemedelsinteraktioner till följd av metabolism via cytokrom P450 förväntas inte eftersom itoprid huvudsakligen metaboliseras via flavinmonooxygenas.

Itoprid har en gastrokinetisk verkan som kan påverka absorptionen av samtidigt administrerade orala läkemedel. Särskild uppmärksamhet ska ägnas åt läkemedel med smalt terapeutiskt index, läkemedel med förlängd frisättning av den aktiva substansen och enterodragerade beredningar.

Antikolinerga medel kan minska effekten av itoprid.

Substanser som cimetidin, ranitidin, teprenon och cetrexat påverkar inte den prokinetiska effekten av itoprid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av itoprid hos gravida kvinnor. Itoprid kan därför användas under graviditet och till fertila kvinnor endast om fördelarna med behandlingen avsevärt överväger eventuella risker.

Amning

Itoprid utsöndras i mjölken hos digvande råttor. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn måste beslut fattas om att antingen avbryta amningen eller avstå från behandling med itoprid, efter att nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan har övervägts.

Fertilitet

Inga effekter av itoprid på fertilitet har visats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även om inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats kan nedsatt uppmärksamhet inte uteslutas eftersom yrsel kan förekomma i mycket sällsynta fall.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna rangordnas enligt MedDRA efter frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Itoprid tolererades väl och inga allvarliga biverkningar observerades i kliniska prövningar.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
<u>Blodet och lymfsystemet</u>	Leukopeni*	Mindre vanliga
	Trombocytopeni	Ingen känd frekvens
<u>Immunsystemet</u>	Anafylaktoid reaktion	Ingen känd frekvens
<u>Endokrina systemet</u>	Hyperprolaktinemi**	Mindre vanliga
	Gynekomasti	Ingen känd frekvens
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	Huvudvärk	Mindre vanliga
	Yrsel	Mindre vanliga
	Tremor	Ingen känd frekvens
<u>Magtarmkanalen</u>	Diarré	Mindre vanliga
	Förstoppning	Mindre vanliga
	Buksmärta	Mindre vanliga
	Hypersalivation	Mindre vanliga
	Illamående	Ingen känd frekvens
<u>Lever och gallvägar</u>	Ikterus	Ingen känd frekvens
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	Utslag	Sällsynta
	Erytem	Sällsynta
	Pruritus	Sällsynta
<u>Undersökningar</u>	Förhöjt ASAT	Ingen känd frekvens
	Förhöjt ALAT	Ingen känd frekvens
	Förhöjt GGT	Ingen känd frekvens
	Förhöjt alkaliskt fosfatas	Ingen känd frekvens
	Förhöjt bilirubin	Ingen känd frekvens

*Noggrann övervakning genom hematologisk undersökning ska ske. Behandlingen ska sättas ut om avvikelser observeras.

**Om galaktorré eller gynekomasti uppstår måste behandlingen avbrytas eller sättas ut.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser förekommer inte hos människa. Vid överdosering ska sedvanliga åtgärder i form av ventrikelsköljning och symptomatisk behandling utföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Medel vid funktionella magtarmsymtom, motilitetsstimulerande medel, ATC-kod: A03FA07

Verkningsmekanism

Itoprid aktiverar den gastrointestinala propulsiva motiliteten genom antagonistisk verkan på dopamin- D₂-receptorer samt hämning av acetylkolinesteras. Itoprid aktiverar frisättningen av acetylcolin och hämmar dess nedbrytning. Itoprid har även en antiemetisk verkan som baseras på interaktion med dopamin-D₂-receptorer i kemoreceptorzonen. Denna verkan påvisades genom dosberoende hämning av apomorfininducerad kräkning hos hundar.

Itoprid påskyndar magtömning hos människa och påverkar inte plasmakoncentrationerna av gastrin.

Itoprid har hög specifik verkan i övre delen av magtarmkanalen, där läkemedlet har positiv inverkan på funktionell dyspepsi, definierad genom ett eller fler symptom: postprandiell fyllnadskänsla, tidig mättnad, epigastrisk smärta, epigastrisk sveda vid frånvaro av tecken på strukturell sjukdom (också vid övre endoskopi) som kan utgöra en sannolik förklaring till symtomen.

Behandlingstiden i kliniska studier var högst 8 veckor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Itoprid absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen. Den relativa biotillgängligheten är cirka 60 %, vilket beror på första-passage-effekten. Läkemedlets biotillgänglighet påverkas inte av föda. Maximala plasmakoncentrationer uppnås 30–45 minuter efter administrering av 50 mg itoprid.

Efter upprepad administrering av doser på 50–200 mg tre gånger dagligen i 7 dagar har itoprid och dess metaboliter uppvisat en linjär farmakokinetik med minimal ackumulation.

Distribution

Cirka 96 % av itoprid binder till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Mindre än 15 % av den bundna delen av itoprid är bundet till surt alfa-1-glykoprotein.

Hos råttas distribueras itoprid i stor utsträckning till vävnaderna ($V_{d\beta} = 6,1$ l/kg), förutom i centrala nervsystemet. Höga koncentrationer uppnås i njurar, tunntarm, lever, binjurar och magsäck.

Proteinbindningen hos råttas var lägre än hos människa (78 % jämfört med 96 %). Penetrationen till centrala nervsystemet var ytterst liten. Itoprid utsöndras i mjölken hos digivande råttor.

Metabolism

Hos människa metaboliseras itoprid i hög grad i levern. Tre metaboliter fastställdes, varav enbart en uppvisar en viss aktivitet som saknar farmakologisk betydelse (cirka 2–3 % av itoprids effekt).

Itoprid metaboliseras via flavinmonooxygenas (FMO3). Mängden och effekten av humana FMO-isozymer kan vara förknippad med genetisk polymorfism, vilket kan leda till det sällsynta autosomala recessiva tillståndet trimetylaminiuri (fiskluktsyndrom). Den biologiska halveringstiden hos patienter med trimetylaminiuri kan vara längre.

Farmakokinetiska *in vivo*-studier av CYP-medierade reaktioner påvisade inte hämning eller induktion av CYP2C19 och CYP2E1 orsakad av itoprid. Administrering av itoprid påverkade inte volymen av CYP eller effekten av uridindifosfatglukuronyltransferas.

Eliminering

Itoprid och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via urin. Mängden utsöndrat itoprid och N-oxid efter en peroral terapeutisk engångsdos till friska frivilliga var 3,7 % respektive 75,4 %.

Halveringstiden för itoprid är cirka 6 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska säkerhetsstudier genomfördes enbart vid exponeringar som var avsevärt högre än vad som uppnås vid terapeutiska doser hos människa och bedöms ha liten klinisk relevans. Människor är dessutom mindre känsliga för de hormonella effekter som observeras hos djur.

Höga doser itoprid (30 mg/kg/dag) orsakade hyperprolaktinemi och sekundär reversibel hyperplasi av livmoderslemhinnan hos råttor, men inte hos hundar (doser upp till 100 mg/kg/dag) eller primater (doser upp till 300 mg/kg/dag).

I en 3 månader lång toxicitetsstudie på hundar sågs prostataatrofi efter orala doser på 30 mg/kg/dag, men inte efter oral administrering av högre doser (100 mg/kg/dag) under 6 månader till råttor, eller högre doser (300 mg/kg/dag) till primater.

Långtidsstudier av karcinogenicitet hos djur har inte utförts.

Inga klastogena eller mutagena effekter av itoprid påvisades i ett antal *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Fertilitetsstudier på honråttor som fick doser på 30 mg/kg/dag och högre visade hyperprolaktinemi och sekundär förlängning av östrogencykeln. Förlängt prekoitalt intervall sågs vid doser på 300 mg/kg/dag. Inga effekter på kopulation eller fertilitet observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Kroskarmellosnatrium

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Tablettdragering opadry II vit 85F18422:

Partiellt hydrolyserad polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC/aluminiumblister, kartong.

Förpackningsstorlek: 15, 20, 30, 40, 60, 100 eller 120 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kappler Pharma Consult GmbH, Fonyoder Straße 18, 89340 Leipheim, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 37980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4. 2. 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3. 8. 2022