

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROGIT 50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje itopridi hydrochloridum 50 mg.
Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 74,68 mg monohydrátu laktosy.
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 nadbříšku, anorexie, pálení žáhy, nauzea a zvracení.
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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku u pediatrické populace nebyla ještě stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Itoprid je metabolizován v játrech a hlavní cesta eliminace itopridu a jeho metabolitů je ledvinami. Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin mají být pečlivě sledováni a v případě výskytu nežádoucích reakcí 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 mají být polykány celé s dostatečným množstvím tekutin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Progit 50 mg 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 vedlejší cholinergní účinky.

Data o dlouhodobém používání itopridu nejsou dostupná.

Přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

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.

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 a lékovým formám s enterosolventním obalem.

Anticholinergní látky snižují účinek itopridu.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost přípravku 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 převyší možné riziko.

Kojení

Údaje o přestupu itopridu do mléka jsou známy pouze u zvířat. Pro nedostatek zkušeností s používáním během kojení se podávání itopridu kojícím ženám nedoporučuje.

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).

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: 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, zvýšená salivace.

Není známo: nauzea.

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: žloutenka.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: vyrážka, zarudnutí, svědění.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: bolest na hrudi nebo zad.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: zvýšení BUN (močovinový dusík v krvi) a kreatininu.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: únava.

Vyšetření

Není známo: zvýšení AST, zvýšení ALT, zvýšení gama-GTP, zvýšení alkalické fosfatázy a zvýšení 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:

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.

Ve studiích na psech s jednorázovým podáním itoprid podporoval vyprazdňování žaludku.

Itoprid má vysoce specifický účinek na horní část gastrointestinálního traktu.

Itoprid neovlivňuje plazmatické koncentrace gastrinu.

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 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 ($V_{d\beta} = 6,1$ 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 %). Přechod 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 stavu, známému jako trimetylamínurie (fish odour syndrome/syndrom rybiho zápachu). Biologický poločas itopridu může být u pacientů s trimetylamínurií 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

Perorálně podaná jednorázová letální dávka byla 2 000 mg/kg u myši a potkanů a zhruba 600 mg/kg u psů.

Předklinické studie bezpečnosti byly dělány 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 hyperprolaktinemie a sekundární prodloužení cyklu estru. Při dávkách 300 mg/kg/den byl pozorován prodloužený předkoitální interval. Nebyl prokázán vedlejší účinek na kopulaci a fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry II 85F18422 bílá:

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 4000

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

OPA/Al/PVC/Al blistr nebo průsvitný PVC/PVdC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 20, 40, 90 nebo 100 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(A)

49/409/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 6. 2012 / 10. 5. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 3. 2019