

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ASKETON 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 58,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je indikován u dospělých k léčbě gastrointestinálních příznaků funkční, neulcerózní dyspepsie (chronické gastritidy), jako je pocit nadýmání, plného žaludku, bolest v nadbřišku, anorexie, pálení žáhy, nauzea a zvracení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Doporučená denní dávka pro dospělé je 150 mg denně, tj. 1 tableta 3krát denně před jídlem. Tato dávka může být snížena v závislosti na věku pacienta a příznacích onemocnění (viz bod 4.4).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost itopridu u pediatrické populace nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Itoprid je metabolizován v játrech. Itoprid a jeho metabolity jsou vylučovány hlavně 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 dávku nebo terapii přerušit.

Délka léčby

Doba podávání itopridu v klinických studiích byla maximálně 8 týdnů.

Pokud nedojde ke zlepšení gastrointestinálních symptomů, nemá být ASKETON užíván déle než 8 týdnů.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se mají užívat před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- ASKETON se nesmí podat pacientům, u nichž může být zvýšená gastrointestinální motilita škodlivá, např. pacientům s gastrointestinálním krvácením, mechanickou obstrukcí nebo perforací.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při užívání ASKETONU je třeba opatrnosti, neboť itoprid potencuje účinek acetylcholinu a indukuje cholinergní nežádoucí účinky.

Itoprid má být podáván s opatrností starším pacientům (viz bod 4.2).

Údaje o dlouhodobém podávání itopridu nejsou k dispozici.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Metabolické interakce se nepředpokládají, protože itoprid je metabolizován hlavně prostřednictvím flavin obsahující monoxygenázy, nikoli cytochromem P450.
- Nebyly zjištěny interakce při souběžném podání ASKETONU s warfarinem, diazepamem, diklofenakem, tiklopidinem, nifedipinem a nikardipinem.
- Itoprid působí gastrokineticky, což může ovlivnit vstřebávání souběžně perorálně podávaných léků. Zvláštní pozornost je třeba věnovat lékům s úzkým terapeutickým indexem, lékům s prodlouženým uvolňováním léčivé látky a enterosolventním lékovým formám.
- Antiulcerózní léky jako cimetidin, ranitidin, teprenon a cetraxát neovlivňují prokinetickou aktivitu itopridu.
- Anticholinergní látky mohou snížit účinek itopridu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití itopridu v těhotenství nebyla stanovena. Proto má být ASKETON podáván těhotným ženám pouze pokud přínos léčby převyší možná rizika.

Kojení

Itoprid se vylučuje do mateřského mléka kojících potkanů. Údaje o užívání itopridu během kojení u lidí nejsou k dispozici.

Vzhledem k možnosti nežádoucích účinků na dítě je třeba se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo užívání přípravku ASKETON, přičemž je potřeba vzít v úvahu důležitost léku pro kojící matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyl zjištěn, není možno vyloučit zhoršení pozornosti v důsledku velmi vzácně se vyskytující závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky v průběhu klinických studií

V průběhu klinických studií byl itoprid dobře tolerován a nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky. Ve 14 klinických studiích 19 z celkem 572 pacientů hlásilo nežádoucí účinky (výskyt nežádoucích účinků byl 2,4 %).

Nejčastější nežádoucí účinky, které se vyskytly u více než jednoho pacienta, byly průjem ve 4 případech (0,7 %), bolest hlavy ve 2 případech (0,3 %) a bolest břicha ve 2 případech (0,3 %).

Abnormální výsledky laboratorních testů zaznamenané během klinických studií byly snížení počtu bílých krvinek (leukocytopenie) ve 4 případech (0,7 %) a zvýšené hladiny prolaktinu ve 2 případech (0,3 %).

Nežádoucí účinky z klinické praxe

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle terminologie MedDRA a podle frekvence 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).

Pacienti léčení itopridem hlásili tyto nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: leukopenie

Není známo: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: anafylaktická reakce

Endokrinní poruchy

Méně časté: zvýšené hladiny prolaktinu

Není známo: gynekomastie

Poruchy nervového systému

Méně časté: závrať, bolest hlavy, poruchy spánku

Není známo: tremor

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: průjem, zácpa, bolest břicha, zvýšená salivace

Není známo: nauzea

Poruchy ledvin a močových cest

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

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: vyrážka, zarudnutí, svědění

Vyšetření

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Méně časté: bolest na hrudi nebo bolest zad

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: únava

Psychiatrické poruchy

Méně časté: podrážděnost

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

Předávkování u lidí nebylo hlášeno. Při závažném předávkování se použijí standardní podpůrná opatření, jako je výplach žaludku a symptomatická léčba.

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 inhibicí acetylcholinesterázy. Itoprid aktivuje uvolňování acetylcholinu a inhibuje jeho degradaci.

Itoprid má také antiemetický účinek založený na interakci s dopaminovými D2 receptory lokalizovanými v chemoreceptorové zóně. Tento účinek byl prokázán na dávce závislou inhibicí apomorfínem indukovaného zvracení u psů.

Itoprid u lidí zrychluje vyprazdňování žaludku.

Itoprid účinkuje vysoce specificky na horní část gastrointestinálního traktu.

Itoprid neovlivňuje plazmatické hladiny gastrinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Itoprid je rychle a téměř úplně absorbován z gastrointestinálního traktu. Relativní biologická dostupnost přibližně 60 % je daná first-pass efektem. Jídlo neovlivňuje biologickou dostupnost. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max} 0,28 mikrogramů/ml) je dosaženo 30–45 min po podání 50 mg hydrochloridu itopridu.

Po opakovaném podání perorálních dávek v rozmezí 50–200 mg 3krát denně po dobu 7 dní vykazuje itoprid a jeho metabolity lineární farmakokinetiku a minimální akumulaci.

Distribuce

Přibližně 96 % itopridu se váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. Na alfa-1-kyselý glykoprotein se váže méně než 15 % itopridu.

U potkanů je itoprid rozsáhle distribuován do tkání ($Vd\beta = 6,1$ litrů/kg) s výjimkou centrální nervové soustavy; vysoké koncentrace je dosahováno v ledvinách, tenkém střevě, játrech, nadledvinách a žaludku. Vazba na bílkoviny je u potkanů nižší než u lidí (78 % vs. 96 %). Průnik do centrální nervové soustavy je minimální. Itoprid přechází do mateřského mléka kojících potkanů.

Biotransformace

Itoprid je u lidí rozsáhle metabolizován v játrech. Byly identifikovány tři metabolity, z nichž pouze jeden vykazuje menší aktivitu bez farmakologického významu (přibližně 2–3 % účinku itopridu). Primární metabolit je u lidí N-oxid, který vzniká oxidací terciárního aminu N-dimethylové skupiny.

Itoprid je metabolizován flavin obsahující monooxygenázou (FMO3). Množství a účinnost FMO-izoenzymů může být u lidí spojena s genetickým polymorfismem, který může být příčinou vzniku vzácného autozomálně-recesivního onemocnění zvaného trimethylaminurie (syndrom rybího zápachu). Biologický poločas u pacientů s trimethylaminurií může být prodloužený.

Farmakokinetické studie *in vivo* reakcí zprostředkovaných CYP neprokázaly inhibici ani indukci CYP2C19 a CYP2E1 způsobenou itopridem. Podání itopridu neovlivnilo obsah CYP ani aktivitu uridin-difosfát-glukuronyl transferázy.

Eliminace

Itoprid a jeho metabolity jsou primárně vylučovány močí. Po jednorázovém perorálním podání terapeutické dávky zdravým dobrovolníkům bylo vyloučeno 3,7 % dávky jako itoprid a 75,4 % dávky jako itoprid N-oxid. Biologický poločas 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 až 100 mg/kg/den) a opic (dávka až 300 mg/kg/den).

V 3měsíční studii toxicity u psů byla po perorálních dávkách itopridu 30 mg/kg/den pozorována atrofie prostaty. Tento účinek nebyl indukován v 6měsíčních studiích s perorálním podáním vyšších dávek (100 mg/kg/den) u potkanů ani při velmi vysokých dávkách (300 mg/kg/den) u opic.

Dlouhodobé studie kancerogenního potenciálu u zvířat provedeny nebyly.

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

Ve studiích fertility, kde samice potkanů dostaly dávky 30 mg/kg/den a více, byly pozorovány hyperprolaktinemie a sekundární prodloužení estrálního cyklu. Při dávkách 300 mg/kg/den bylo pozorováno prodloužení prekoitálního intervalu. Nebyly prokázány nežádoucí účinky na kopulaci a fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Karmelosa

Předbobtnalý škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa 2910

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 6000

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledné PVC/PE/PVDC-Al blistry a průhledné PVC/PVDC-Al blistry

Velikost balení: 20, 30, 40 a 100 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zabraňte uvolnění do životního prostředí.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

49/284/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 6. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 10. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 2. 2021