

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Itonorm 50 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg itopridklorida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70,95 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele do bjelkaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom, promjera 7 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje probavnih simptoma funkcionalne dispepsije uzrokovane smanjenim gastrointestinalnim motilitetom.

Lijek je namijenjen odraslima.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza za odrasle je 1 tableta triput dnevno prije jela, što odgovara 150 mg itoprida dnevno. Najveća ukupna dnevna doza je 150 mg itoprida.

Doza se može smanjiti po potrebi tijekom trajanja bolesti. Točna doza i trajanje liječenja ovise o kliničkom stanju bolesnika. Itonorm ne smije se primjenjivati duže od 8 tjedana (vidjeti dio 5.1).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost u djece mlađe od 16 godina nije ustanovljena.

##### *Oštećenje funkcije jetre ili bubrega*

Itoprid se metabolizira u jetri. Itoprid i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno putem bubrega (vidjeti dio 5.2). Bolesnike s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega potrebno je pažljivo pratiti, a u slučaju pojave nuspojava potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere, npr. smanjiti dozu lijeka ili prekinuti liječenje.

### *Starije osobe*

U kliničkim ispitivanjima utvrđeno je da incidencija nuspojava u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije veća od one u mlađih bolesnika. Itoprid treba primjenjivati uz određeni oprez u starijih bolesnika zbog povećane incidencije poremećaja funkcije jetre i bubrega, drugih bolesti ili liječenja drugim lijekovima.

### Način primjene

Tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine, prije obroka.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Itonorm 50 mg ne smije se primjenjivati u bolesnika u kojih povećan gastrointestinalni motilitet može biti štetan, npr. u bolesnika s krvarenjem, mehaničkom opstrukcijom ili perforacijom u gastrointestinalnom traktu.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Itoprid pojačava djelovanje acetilkolina i može izazvati kolinergične nuspojave.

Nema dostupnih podataka o dugotrajnoj primjeni itoprída.

### *Oštećenje funkcije jetre ili bubrega*

Itoprid se metabolizira u jetri. Itoprid i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno putem bubrega. Bolesnike s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega potrebno je pažljivo pratiti, a u slučaju pojave nuspojava potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere, npr. smanjiti dozu lijeka ili prekinuti liječenje.

Lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nije utvrđena interakcija pri istodobnoj primjeni itoprída s varfarinom, diazepamom, diklofenakom, tiklopidinom, nifedipinom i nikardipinom.

Interakcije lijek – lijek koje nastaju zbog metabolizma citokroma P450 se ne očekuju s obzirom na to da se itoprid metabolizira prvenstveno flavinskom monoooksigenazom.

Itoprid ima gastrokinetički učinak koji može utjecati na apsorpciju peroralno primijenjenih lijekova. Posebnu pozornost treba obratiti na lijekove s uskom terapijskom širinom, lijekove s produljenim oslobađanjem djelatne tvari i želučanootporne formulacije lijekova.

Antikolinergici mogu smanjiti djelovanje itoprída.

Tvari kao što su cimetidin, ranitidin, teprenon i cetreksat ne utječu na prokinetičku aktivnost itoprída.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni itoprída u trudnica ograničeni. Stoga se itoprid može primjenjivati u trudnoći i u žena reproduktivne dobi samo ako korist liječenja značajno nadmašuje moguće rizike.

## Dojenje

Itoprid se izlučuje u mlijeko štakora u laktaciji. Zbog moguće pojave nuspojava u dojenčadi mora se donijeti odluka o prekidu dojenja ili o prestanku primjene itoprada uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

## Plodnost

Nisu opaženi učinci itoprada na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Iako nisu opaženi učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, zbog vrlo rijetke pojave omaglice ne može se isključiti poremećaj budnosti.

## **4.8 Nuspojave**

Nuspojave su navedene u skladu s MedDRA terminologijom prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Itoprid se dobro podnosio i tijekom kliničkih ispitivanja nisu opažene ozbiljne nuspojave.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija*	Manje često
	Trombocitopenija	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktoidna reakcija	Nepoznato
Endokrini poremećaji	Hiperprolaktinemija**	Manje često
	Ginekomastija	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Manje često
	Omaglica	Manje često
	Tremor	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Proljevi	Manje često
	Konstipacija	Manje često
	Bol u abdomenu	Manje često
	Hipersalivacija	Manje često
	Mučnina	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Žutica	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Rijetko
	Eritem	Rijetko
	Svrbež	Rijetko
Pretrage	Povišena razina AST	Nepoznato
	Povišena razina ALT	Nepoznato
	Povišena razina GGT	Nepoznato
	Povišena razina alkalne fosfataze	Nepoznato
	Povišena razina bilirubina	Nepoznato

\* Potrebno je pažljivo praćenje laboratorijskim pretragama krvi. Liječenje treba prekinuti u slučaju uočavanja bilo koje abnormalnosti.

\*\* U slučaju pojave galaktoreje ili ginekomastije, liječenje se mora privremeno ili trajno prekinuti.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Predožiranje nije opaženo u ljudi. U slučaju predožiranja potrebno je primijeniti uobičajene mjere ispiranja želuca i simptomatskog liječenja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, propulzivi; ATK oznaka: A03FA07

#### Mehanizam djelovanja

Itoprid aktivira gastrointestinalni propulzivni motilitet antagonističnim djelovanjem na receptore dopamina  $D_2$  i inhibitornim djelovanjem na acetilkolin esterazu. Itoprid aktivira oslobađanje acetilkolina i inhibira njegovu razgradnju. K tomu, itoprid ima antiemetično djelovanje koje se temelji na interakciji s receptorima dopamina  $D_2$  u području kemoreceptora. Ovo djelovanje dokazano je o dozi ovisnoj inhibiciji povraćanja izazvanog apomorfinom u pasa.

Itoprid ubrzava pražnjenje želuca u ljudi i ne utječe na koncentraciju gastrina u plazmi.

Itoprid ima visokospecifično djelovanje u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, gdje pozitivno utječe na funkcionalnu dispepsiju, definiranu jednim simptomom ili više njih: punoća nakon obroka, rana sitost, bol i osjećaj žarenja u epigastriju, uz nedostatak dokaza o strukturnoj bolesti (uključujući gornju endoskopiju) koja bi objasnila simptome.

Trajanje primjene u kliničkim ispitivanjima je bilo maksimalno 8 tjedana.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Itoprid se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog trakta. Relativna bioraspoloživost od približno 60 % posljedica je učinka prvog prolaza. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka. Najviše koncentracije u plazmi postižu se 30 do 45 minuta nakon primjene 50 mg itoprida.

Nakon ponovljene primjene doza u rasponu od 50 mg do 200 mg triput dnevno tijekom 7 dana, za itoprid i njegove metabolite dokazana je farmakokinetika linearnog tipa uz minimalnu akumulaciju.

#### Distribucija

Približno se 96 % itoprida veže na proteine u plazmi, prvenstveno albumin. Manje od 15 % vezane frakcije itoprida veže se na alfa-1-kiseli glikoprotein.

Itoprid se u štakora opsežno rasporedio po tkivima ( $V_{d\beta} = 6,1$  l/kg) osim središnjeg živčanog sustava; visoke koncentracije postižu se u bubrezima, tankom crijevu, jetri, nadbubrežnim žlijezdama i želucu. Vežanje na proteine u štakora bilo je niže nego u ljudi (78 % u odnosu na 96 %). Prodiranje u središnji živčani sustav bilo je zanemarivo. Itoprid se izlučuje u mlijeko ženki štakora u laktaciji.

#### Biotransformacija

Itoprid se u ljudi intenzivno metabolizira u jetri. Utvrđena su tri metabolita od kojih samo jedan ima dokazanu manju aktivnost bez farmakološkog značaja (približno 2 do 3% učinka itoprida).

Itoprid se metabolizira flavinskom monooksigenazom (FMO3). Količina i djelotvornost FMO izoenzima u ljudi može se povezati s genetskim polimorfizmom koji može rezultirati rijetkim autosomno-recesivnim stanjem poznatim kao trimetilaminurija (sindrom ribljev mirisa). Biološki poluvijek u bolesnika s trimetilaminurijom može biti dulji.

*In vivo* ispitivanja farmakokinetike reakcija posredovanih CYP-om nisu dokazala inhibiciju ili indukciju CYP2C19 i CYP2E1 uzrokovanu itopridom. Primjena itoprida nije utjecala na sadržaj CYP-a niti na aktivnost uridin-difosfat-glukuronil transferaze.

#### Eliminacija

Itoprid i njegovi metaboliti izlučuju se prvenstveno urinom. Količina izlučenog itoprida i N-oksida nakon pojedinačne peroralne terapijske doze u zdravih dobrovoljaca bila je 3,7 % odnosno 75,4 %.

Poluvijek itoprida je približno 6 sati.

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

U ne kliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. K tomu, ljudi su manje osjetljivi na hormonske učinke uočene u životinja.

Visoke doze itoprida (30 mg/kg/dan) uzrokovale su hiperprolaktinemiju i sekundarnu reverzibilnu hiperplaziju sluznice maternice u štakora, ali ne i u pasa (doza do 100 mg/kg/dan) ili primata (doza do 300 mg/kg/dan).

U 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti u pasa, atrofija prostate opažena je nakon primjene peroralnih doza od 30 mg/kg/dan, ali ne nakon 6-mjesečne peroralne primjene većih doza (100 mg/kg/dan) u štakora ili još više doze (300 mg/kg/dan) u primata.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenog potencijala u životinja.

Nisu utvrđeni klastogeni ili mutageni učinci itoprida u provedenim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

U ispitivanjima plodnosti u ženki štakora koje su primale doze od 30 mg/kg/dan i više utvrđena je hiperprolaktinemija i sekundarno produljenje estralnog ciklusa. Pri dozama od 300 mg/kg/dan opažen je produljeni prekoitalni interval. Nisu opaženi štetni učinci na parenje ili plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete Opadry II bijela 85F18422:

poli(vinil-alkohol), djelomično hidroliziran  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVdC/Al blister, karton.

Veličina pakiranja: 15, 20, 40, 90, 100 ili 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčská 377/1  
Michle, 140 00 Prag 4  
Češka Republika

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-721577701

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 02. ožujka 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01. listopada 2023.