

## 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 převýší 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](http://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**

3 roky

## **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**

30. 9. 2024