

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Itomed® 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Itopridhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 70,95 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe und einem Durchmesser von 7 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von gastrointestinalen Symptomen der funktionellen Dyspepsie, verursacht durch verringerte gastrointestinale Motilität.

Das Arzneimittel ist für Erwachsene bestimmt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 1 Filmtablette 3-mal täglich vor einer Mahlzeit, was 150 mg Itoprid täglich entspricht. Die maximale Tagesdosis beträgt 150 mg Itoprid.

Diese Dosis kann bei Bedarf im Verlauf der Erkrankung verringert werden. Die genaue Dosierung und Behandlungsdauer hängen vom klinischen Zustand des Patienten ab. Itomed soll nicht länger als 8 Wochen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit dieses Arzneimittels bei Kindern unter 16 Jahren ist nicht erwiesen.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Itoprid wird in der Leber verstoffwechselt. Itoprid und dessen Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen, und bei auftretenden Nebenwirkungen ist es notwendig, geeignete Maßnahmen wie z. B. Verringerung der Dosierung oder Absetzen der Therapie zu ergreifen.

Ältere Patienten

Klinische Studien zeigten, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten ab 65 Jahren nicht höher war als bei jüngeren Patienten. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Leber- und Nierenfunktionsstörungen, anderen Erkrankungen oder Behandlungen mit zusätzlichen Arzneimitteln bei älteren Patienten ist Itoprid bei diesen Patienten mit adäquater Vorsicht anzuwenden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit vor den Mahlzeiten einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Itomed darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine erhöhte gastrointestinale Motilität gesundheitsschädlich sein kann, z. B. bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen, mechanischer Obstruktion oder Perforation.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Itoprid verstärkt die Wirkung von Acetylcholin und kann cholinerge Nebenwirkungen auslösen. Daten zur Langzeitanwendung von Itoprid liegen nicht vor.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Itoprid wird in der Leber verstoffwechselt. Itoprid und dessen Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen, und bei auftretenden Nebenwirkungen ist es notwendig, geeignete Maßnahmen wie z. B. Verringerung der Dosierung oder Absetzen der Therapie zu ergreifen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt, wenn Itoprid gleichzeitig mit Warfarin, Diazepam, Diclofenac, Ticlopidin, Nifedipin und Niacardipin eingenommen/angewendet wurde.

Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund des Cytochrom-P450-Metabolismus sind nicht zu erwarten, da Itoprid vorwiegend durch eine Flavin-abhängige Monooxygenase verstoffwechselt wird.

Die gastrokinetische Wirkung von Itoprid kann die Resorption von gleichzeitig oral verabreichten Arzneimitteln beeinflussen. Besondere Aufmerksamkeit hat Arzneimitteln mit engem therapeutischen Index, Arzneimitteln mit verlängerter Wirkstofffreisetzung und magensaftresistenten Arzneimitteln zu gelten.

Anticholinergika können die Wirkung von Itoprid verringern.

Substanzen wie Cimetidin, Ranitidin, Teprenon und Cetrexat beeinflussen nicht die prokinetische Wirkung von Itoprid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Itoprid bei Schwangeren vor. Itoprid kann während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter

daher nur dann angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen die möglichen Risiken deutlich überwiegt.

Stillzeit

Itoprid wird in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden. Aufgrund des Potenzials für Nebenwirkungen bei Säuglingen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Itoprid verzichtet werden soll/die Behandlung mit Itoprid zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Auswirkungen von Itoprid auf die Fertilität wurden nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auch wenn keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt sind, kann aufgrund von sehr selten auftretendem Schwindelgefühl eine Einschränkung der Wachsamkeit nicht ausgeschlossen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden gemäß der MedDRA-Terminologie unter Verwendung der folgenden Häufigkeitskonvention aufgelistet:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Itoprid war gut verträglich, und in klinischen Studien wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

<u>Systemorganklasse</u>	<u>Nebenwirkung</u>	<u>Häufigkeit</u>
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	Leukopenie*	Gelegentlich
	Thrombozytopenie	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	Anaphylaktoide Reaktion	Nicht bekannt
<u>Endokrine Erkrankungen</u>	Hyperprolaktinämie**	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Kopfschmerzen	Gelegentlich
	Schwindelgefühl	Gelegentlich
	Tremor	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	Diarrhoe	Gelegentlich
	Obstipation	Gelegentlich
	Bauchschmerzen	Gelegentlich
	Hypersalivation	Gelegentlich
	Übelkeit	Nicht bekannt
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	Ikterus	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	Ausschlag	Selten
	Erythem	Selten
	Pruritus	Selten
<u>Untersuchungen</u>	AST erhöht	Nicht bekannt
	ALT erhöht	Nicht bekannt
	Gamma-GT erhöht	Nicht bekannt
	Alkalische Phosphatase erhöht	Nicht bekannt
	Bilirubin erhöht	Nicht bekannt

* Mittels hämatologischer Untersuchungen ist eine sorgfältige Beobachtung vorzunehmen. Die Behandlung ist bei Auftreten jeglicher Auffälligkeiten abzusetzen.

**Bei auftretender Galaktorrhoe oder Gynäkomastie muss die Behandlung unterbrochen oder beendet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung wurde bei Menschen nicht beobachtet. Im Fall einer Überdosierung sind die üblichen Maßnahmen wie Magenspülung und eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen, Prokinetika; ATC-Code: A03FA07

Wirkmechanismus

Itoprid aktiviert die gastrointestinale propulsive Peristaltik durch antagonistische Wirkung gegenüber Dopamin D₂-Rezeptoren und inhibitorische Wirkung gegenüber Acetylcholinesterase. Itoprid aktiviert die Freisetzung von Acetylcholin und hemmt dessen Abbau. Darüber hinaus wirkt Itoprid antiemetisch, was auf die Wechselwirkung mit Dopamin D₂-Rezeptoren in der chemorezeptorischen Zone zurückzuführen ist. Diese Wirkung wurde bei Hunden durch eine dosisabhängige Hemmung von durch Apomorphin induziertes Erbrechen nachgewiesen.

Itoprid beschleunigt beim Menschen die Magenentleerung und beeinflusst nicht die Plasmakonzentration von Gastrin.

Itoprid übt seine Wirkung hochspezifisch im oberen Bereich des Gastrointestinaltrakts aus, wo es einen positiven Einfluss auf die funktionelle Dyspepsie ausübt, die durch mindestens eine der folgenden Symptome definiert ist: postprandiales Völlegefühl, frühzeitige Sättigung, epigastrischer Schmerz und epigastrisches Brennen sowie kein Hinweis auf strukturelle Erkrankungen (einschließlich Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts), welche die Symptome erklären könnten. Die Anwendungsdauer in klinischen Studien betrug maximal 8 Wochen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Itoprid wird im Gastrointestinaltrakt rasch und fast vollständig resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit von etwa 60 % beruht auf dem First-Pass-Effekt. Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des Arzneimittels. Die maximale Plasmakonzentration wird 30 bis 45 Minuten nach Gabe von 50 mg Itoprid erreicht.

Nach wiederholter Gabe von Dosen im Bereich von 50 bis 200 mg 3-mal täglich über 7 Tage zeigten Itoprid und dessen Metaboliten eine lineare Pharmakokinetik mit minimaler Akkumulation.

Verteilung

Itoprid bindet zu etwa 96 % an Plasmaproteine, vorzugsweise Albumin. Weniger als 15 % des gebundenen Itoprid-Anteils bindet an saures Alpha-1-Glykoprotein.

In Ratten verteilt sich Itoprid weitgehend im Gewebe ($V_{d\beta} = 6,1 \text{ l/kg}$), jedoch nicht im Zentralnervensystem. Hohe Konzentrationen werden in den Nieren, im Dünndarm, der Leber, den Nebennieren und im Magen erreicht. Die Proteinbindung war bei Ratten niedriger als beim Menschen (78 % im Gegensatz zu 96 %). Der Übergang ins Zentralnervensystem war minimal. Itoprid wird in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden.

Biotransformation

Itoprid wird beim Menschen überwiegend in der Leber verstoffwechselt. Drei Metaboliten wurden identifiziert, von denen nur einer eine geringfügige Aktivität ohne pharmakologische Signifikanz aufweist (etwa 2 bis 3 % der Itoprid-Wirkung).

Itoprid wird durch eine Flavin-Monooxygenase (FMO3) verstoffwechselt. Die Menge und Wirksamkeit von humanen FMO-Isoenzymen kann von genetischen Polymorphismen betroffen sein, was zu einer seltenen autosomalen rezessiven Erkrankung namens Trimethylaminurie (Fischgeruch-Syndrom) führen kann. Bei Patienten mit Trimethylaminurie kann die biologische Halbwertszeit verlängert sein.

Pharmakokinetische *In-vivo*-Studien zu CYP-vermittelten Reaktionen zeigten weder eine Inhibition noch Induktion von CYP2C19 und CYP2E1 durch Itoprid. Die Anwendung von Itoprid beeinflusste weder das CYP-System noch die Aktivität der Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase.

Elimination

Itoprid und dessen Metaboliten werden vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Die Menge an ausgeschiedenem Itoprid und N-Oxid nach oraler Gabe einer therapeutischen Einzeldosis an gesunde Freiwillige betrug 3,7 % bzw. 75,4 %.

Die Halbwertszeit von Itoprid beträgt etwa 6 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Sicherheit wurden nur mit Expositionen durchgeführt, die weit oberhalb der therapeutischen Dosen beim Menschen lagen, weshalb sie wenig relevant für die klinische Anwendung sind. Darüber hinaus sind Menschen weniger empfindlich gegenüber hormonellen Auswirkungen, wie sie bei Tieren beobachtet werden.

Hochdosiertes Itoprid (30 mg/kg/Tag) verursachte bei Ratten Hyperprolaktinämie mit anschließender reversibler Hyperplasie der Gebärmutterschleimhaut, jedoch nicht bei Hunden (Dosis von bis zu 100 mg/kg/Tag) oder Primaten (Dosis von bis zu 300 mg/kg/Tag).

In einer 3-monatigen Toxizitätsstudie mit Hunden wurde nach oralen Dosen von 30 mg/kg/Tag eine Prostataatrophie beobachtet, jedoch nicht nach einer 6-monatigen oralen Gabe höherer Dosen (100 mg/kg/Tag) bei Ratten und auch nicht bei noch höheren Dosen (300 mg/kg/Tag) bei Primaten. Langzeitstudien zum kanzerogenen Potenzial bei Tieren wurden nicht durchgeführt.

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests wurden keine klastogenen oder mutagenen Auswirkungen von Itoprid beobachtet.

Fertilitätsstudien mit weiblichen Ratten, die Dosen von 30 mg/kg/Tag und höher erhielten, zeigten Hyperprolaktinämie mit anschließender Verlängerung des Sexualzyklus. Bei Dosen von 300 mg/kg/Tag wurde eine Verlängerung des präkoitalen Intervalls beobachtet. Nebenwirkungen auf das Kopulationsverhalten oder die Fortpflanzungsfähigkeit wurden nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Vorverkleisterte Maisstärke

Croscarmellose-Natrium

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Opadry II Weiß 85F18422:

Teilweise hydrolysiertes Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Al-Blisterpackung, Umkarton.

Packungsgröße: 15, 20, 40, 90, 100 oder 120

Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 141161

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.03.2022

10. STAND DER INFORMATION

01.10.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.