

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Itoprom 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de chlorhydrate d'itopride

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé enrobé contient 70,95 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés blanc à presque blanc biconvexe avec ligne de cassure, diamètre 7 mm.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes gastro-intestinaux de dyspepsie fonctionnelle causée par une réduction de la motilité gastro-intestinale.

Le médicament est destiné aux adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée pour les adultes est de 1 comprimé 3 fois par jour avant le repas, ce qui correspond à 150 mg d'itopride par jour. La dose quotidienne maximale est de 150 mg d'itopride. Cette dose peut être réduite si nécessaire au cours de la maladie. La posologie exacte et la durée du traitement dépendent de l'état clinique du patient. L'Itoprom ne doit pas être utilisé pendant plus de 8 semaines (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ce produit chez les enfants âgés de moins de 16 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'itopride est métabolisé dans le foie. L'itopride et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins (voir rubrique 5.2). Les patients dont les fonctions hépatique ou rénale sont réduites doivent être étroitement surveillés et, en cas d'effets indésirables, il est nécessaire de prendre les mesures appropriées, par exemple réduire la dose ou interrompre le traitement.

Personnes âgées

Des études cliniques ont montré que l'incidence des effets indésirables chez les patients âgés de 65 ans et plus n'était pas plus élevée que chez les patients plus jeunes. L'itopride doit être administré avec

prudence chez les patients âgés en raison de l'incidence accrue de troubles de la fonction hépatique et rénale, d'autres maladies ou d'un traitement par des médicaments supplémentaires.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide, avant les repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Itoprom 50 mg ne doit pas être utilisé chez les patients chez lesquels une augmentation de la motilité gastro-intestinale peut s'avérer nocive, par exemple chez les patients présentant une hémorragie, une obstruction mécanique ou une perforation gastro-intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'itopride potentialise l'action de l'acétylcholine et peut induire des effets secondaires cholinergiques. Les données sur l'administration à long terme d'itopride ne sont pas disponibles.

Insuffisance hépatique ou rénale

L'itopride est métabolisé dans le foie. L'itopride et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins. Les patients dont les fonctions hépatique ou rénale sont réduites doivent être étroitement surveillés et, en cas d'effets indésirables, il est nécessaire de prendre les mesures appropriées, par exemple réduire la dose ou interrompre le traitement.

Ce médicament contient du lactose. Les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été détectée lorsque l'itopride a été administré en même temps que la warfarine, le diazépam, le diclofénac, la ticlopidine, la nifédipine et la nicardipine. Les interactions médicamenteuses qui se produisent en raison du métabolisme du cytochrome P450 ne sont pas anticipées, car l'isopride est métabolisé principalement par la flavine monooxygénase. L'itopride a un effet gastro-cinétique qui pourrait influencer l'absorption de médicaments administrés par voie orale de manière concomitante. Une attention particulière doit être accordée aux médicaments ayant un indice thérapeutique étroit, aux médicaments à libération prolongée de la substance active et aux formulations de médicaments entériques. Les agents anticholinergiques peuvent réduire l'action de l'itopride. Les substances comme la cimétidine, la ranitidine, la téprénone et le cétrexate n'affectent pas l'activité procinétique de l'isopride.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'isopride chez la femme enceinte. Par conséquent, l'isopride peut être utilisé pendant la grossesse et, chez les femmes en âge de procréer, seulement si les avantages thérapeutiques l'emportent considérablement sur les risques possibles.

Allaitement

Chez le rat, l'isoprède est excrété dans le lait maternel. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson, il convient de décider si interrompre l'allaitement ou s'abstenir du traitement par itoprède en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet de l'itoprède sur la fertilité n'a été montré (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bien qu'aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ait été constaté, une altération de la vigilance ne peut pas être exclue puisque les étourdissements peuvent se produire même si très rarement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés selon la terminologie de MedDRA selon leur fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'itoprède a été bien toléré et aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours des essais cliniques.

<u>Classe de système d'organe</u>	<u>Effets indésirables</u>	<u>Fréquence</u>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Leucopénie*	Peu fréquent
	Thrombopénie	Indéterminée
<u>Affections du système immunitaire</u>	Réaction anaphylactoïde.	Indéterminée
<u>Affections endocriniennes</u>	Hyperprolactinémie*	Peu fréquent
	Gynécomastie	Indéterminée
<u>Affections du système nerveux</u>	Maux de tête	Peu fréquent
	Sensation vertigineuse	Peu fréquent
	Tremblement	Indéterminée
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Diarrhée	Peu fréquent
	Constipation	Peu fréquent
	Douleur abdominale	Peu fréquent
	Hypersalivation	Peu fréquent
	Nausée	Indéterminée
<u>Affections hépatobiliaires</u>	Ictère	Indéterminée
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Rash	Rare
	Érythème	Rare
	Prurit	Rare
<u>Investigations</u>	ASAT augmentée	Indéterminée
	ALAT augmentée	Indéterminée
	Gamma-GTP augmentée	Indéterminée
	Phosphatase alcaline augmentée	Indéterminée
	Bilirubine augmentée	Indéterminée

* Une observation attentive doit être faite par examen hématologique. Le traitement doit être interrompu dès qu'une anomalie est observée.

**En cas de galactorrhée ou de gynécomastie, le traitement doit être interrompu ou arrêté.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax: (+33) 3 83 65 61 33

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

Ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été observé chez l'homme. En cas de surdosage, les mesures habituelles de lavage gastrique et de traitement symptomatique doivent être appliquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

Médicaments pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, propulsifs ; code ATC : A03FA07

Mécanisme d'action

L'itopride active la motilité propulsive gastro-intestinale par l'action antagoniste des récepteurs D₂ de la dopamine et l'action inhibitrice de l'acétylcholinestérase. L'itopride active la libération d'acétylcholine et inhibe sa dégradation. En outre, l'itopride a une action antiémétique qui est basée sur l'interaction avec les récepteurs D₂ de la dopamine dans la zone des chimiorécepteurs. Cette action a été démontrée par inhibition dose-dépendante des vomissements induits par l'apomorphine chez le chien.

L'itopride accélère la vidange de l'estomac chez l'homme et n'influence pas les concentrations plasmatiques de gastrine.

L'itopride a une action spécifique élevée dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, où il affecte positivement la dyspepsie fonctionnelle, définie par un ou plusieurs symptômes : plénitude postprandiale, satiété précoce, douleurs ou brûlures épigastriques et aucun signe de maladie structurelle (y compris à l'endoscopie supérieure) susceptible d'expliquer les symptômes.

La durée du traitement dans les études cliniques a été de 8 semaines au maximum.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'itopride est absorbé rapidement et presque complètement dans le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité relative d'environ 60 % est due à l'effet de premier passage. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité du produit. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 à 45 minutes après l'administration de 50 mg d'itopride.

Après administration répétée de doses comprises entre 50 et 200 mg 3 fois par jour pendant une période de 7 jours, l'itopride et ses métabolites ont montré une pharmacocinétique de type linéaire avec une accumulation minimale.

Distribution

Environ 96 % de l'itopride est lié aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine. Moins de 15 % de la fraction liée à l'itopride est liée à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

Chez le rat, l'itopride est largement distribué dans les tissus ($V_{d\beta} = 6,1$ L/kg), sauf dans le système nerveux central ; des concentrations élevées sont atteintes dans les reins, l'intestin grêle, le foie, les glandes surrénales et l'estomac. La liaison aux protéines chez les rats était plus faible que chez l'homme (78 % contre 96 %). La pénétration dans le système nerveux central était minimale.

L'itopride est excrété dans le lait des rates en lactation.

Biotransformation

L'isopride est largement métabolisé dans le foie chez l'homme. Trois métabolites ont été identifiés, dont un seul présente une activité mineure sans importance pharmacologique (environ 2 à 3 % de l'effet de l'itopride).

L'isopride est métabolisé par la flavine monooxygénase (FMO3). La quantité et l'efficacité des isoenzymes FMO humaines peuvent être associées à un polymorphisme génétique qui peut entraîner une maladie autosomique récessive rare connue sous le nom de triméthylaminurie (syndrome de l'odeur du poisson). La demi-vie biologique chez les patients atteints de triméthylaminurie peut être plus longue.

Les études pharmacocinétiques *in vivo* sur les réactions médiées par le CYP n'ont pas démontré l'inhibition ou l'induction du CYP2C19 et du CYP2E1 par l'isopride. L'administration d'itopride n'a pas influencé le contenu en CYP ni l'activité de l'uridine-diphosphate-glucuronyl transférase.

Élimination

L'itopride et ses métabolites sont excrétés principalement par les reins. La quantité d'itopride et de N-oxyde excrété après administration d'une dose thérapeutique unique par voie orale à des volontaires sains était respectivement de 3,7 % et 75,4 %.

La demi-vie de l'itopride est d'environ 6 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de sécurité précliniques n'ont été réalisées qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures aux doses thérapeutiques humaines, ce qui indique une faible pertinence pour l'utilisation clinique. En outre, les hommes sont moins sensibles aux effets hormonaux observés chez l'animal.

Des doses élevées d'itopride (30 mg/kg/jour) ont provoqué une hyperprolactinaémie et une hyperplasie secondaire réversible de la muqueuse utérine chez le rat, mais pas chez le chien (doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour) ou chez le primate (doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour).

Dans une étude de toxicité de 3 mois chez le chien, une atrophie de la prostate a été observée après des doses orales de 30 mg/kg/jour, mais pas après l'administration orale pendant 6 mois de doses plus élevées (100 mg/kg/jour) chez le rat, ni même pour des doses encore plus élevées (300 mg/kg/jour) chez le primate.

Des études à long terme sur le potentiel cancérigène chez les animaux n'ont pas été réalisées.

Aucun effet clastogène ou mutagène de l'itopride n'a été observé dans une série de *tests in vitro* et *in vivo*.

Des études de fertilité chez des rats femelles recevant des doses de 30 mg/kg/jour et plus ont montré une hyperprolactinémie et un allongement secondaire du cycle œstral. Un allongement de l'intervalle précoïtal a été observé aux doses de 300 mg/kg/jour. Aucun effet secondaire sur la copulation ou la fertilité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Croscarmellose sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé Opadry II Blanc 85F18422 :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVdC/aluminium conditionnées dans des boîtes en carton

Taille des présentations : 15, 20, 40, 90, 100 ou 120 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Prague 4

République tchèque

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE596586

LU: 2022020041

- 0924001: 15 comprimés pelliculés
- 0924015: 20 comprimés pelliculés
- 0924029: 40 comprimés pelliculés
- 0951124: 90 comprimés pelliculés
- 0924032: 100 comprimés pelliculés
- 0924046: 120 comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 03/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2024