

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itoprom 50 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg itopridehydrochloride.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 70,95 mg lactose (onder de vorm van lactosemonohydraat).  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot bijna witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met breukstreep, diameter 7 mm.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van gastro-intestinale symptomen van functionele dyspepsie veroorzaakt door verminderde gastro-intestinale motiliteit.

Het geneesmiddel is bedoeld voor volwassenen.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De geadviseerde dosis voor volwassenen is 1 tablet 3 keer per dag vóór de maaltijd, overeenkomend met 150 mg itopride per dag. De maximale dagelijkse dosis is 150 mg itopride.

Indien nodig kan deze dosis in de loop van de ziekte worden verlaagd. De exacte dosering en duur van de behandeling hangen af van de klinische toestand van de patiënt. Itoprom dient niet langer dan 8 weken gebruikt te worden (zie rubriek 5.1).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid van dit geneesmiddel bij kinderen in de leeftijd jonger dan 16 jaar is niet vastgesteld.

##### *Lever- of nierfunctiestoornis*

Itopride wordt in de lever gemetaboliseerd. Itopride en de metabolieten ervan worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden (zie rubriek 5.2). Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie dienen zorgvuldig gemonitord te worden en in geval van bijwerkingen moeten passende maatregelen genomen worden, zoals bijv. het verlagen van de dosering of het stopzetten van de behandeling.

##### *Ouderen*

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat de incidentie van bijwerkingen bij patiënten van 65 jaar en ouder niet hoger was dan bij jongere patiënten. Itopride dient met passende voorzichtigheid bij oudere

patiënten toegediend te worden vanwege verhoogde incidentie van lever- en nierfunctiestoornissen, overige ziekten of behandeling met aanvullende geneesmiddelen.

#### Wijze van toediening

De tabletten dienen vóór de maaltijd in hun geheel met een voldoende hoeveelheid vloeistof te worden ingeslikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Itoprom 50 mg mag niet worden gebruikt bij patiënten voor wie verhoogde gastro-intestinale motiliteit schadelijk zou kunnen zijn, zoals bij een gastro-intestinale bloeding, mechanische obstructie of perforatie.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Itopride versterkt de werking van acetylcholine en kan cholinerge bijwerkingen veroorzaken. Er zijn geen gegevens over langdurige toediening van itopride beschikbaar.

#### *Lever- of nierfunctiestoornis*

Itopride wordt in de lever gemetaboliseerd. Itopride en de metabolieten ervan worden hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. Patiënten met verminderde lever- of nierfunctie dienen zorgvuldig gemonitord te worden en in geval van bijwerkingen moeten passende maatregelen genomen worden, zoals bijv. het verlagen van de dosering of het stopzetten van de behandeling.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er werd geen interactie gedetecteerd wanneer itopride gelijktijdig met warfarine, diazepam, diclofenac, ticlopidine, nifedipine en nicardipine werd toegediend.

Er wordt aangenomen dat er geen geneesmiddelinteracties zijn die optreden vanwege metabolisme door cytochroom P450, omdat itopride hoofdzakelijk door flavinemono-oxygenase wordt gemetaboliseerd.

Itopride heeft een gastrokinetisch effect dat van invloed kan zijn op de absorptie van gelijktijdig oraal toegediende geneesmiddelen. Er dient vooral te worden gelet op geneesmiddelen met een smalle therapeutische index, geneesmiddelen met verlengde afgifte van de werkzame stof en maagsapresistente geneesmiddelformuleringen.

Anticholinerge middelen kunnen de werking van itopride verminderen.

Stoffen als cimetidine, ranitidine, teprenon en cetrexaat hebben geen invloed op de prokinetische werking van itopride.

### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van itopride bij zwangere vrouwen. Daarom is het gebruik van itopride tijdens de zwangerschap en door vrouwen die zwanger kunnen worden alleen geoorloofd als de therapeutische voordelen aanzienlijk zwaarder wegen dan de mogelijke risico's.

### Borstvoeding

Itopride wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Vanwege de mogelijke bijwerkingen bij zuigelingen moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met itopride niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten van itopride op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

## **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Hoewel er geen beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is gevonden, kan verminderde alertheid niet worden uitgesloten, aangezien er in zeer zeldzame gevallen duizeligheid kan optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de terminologie van MedDRA, in frequentiecategorieën volgens de volgende conventie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tijdens klinische onderzoeken werd itopride goed verdragen en werden er geen ernstige bijwerkingen waargenomen.

<u>Systeem/orgaanklasse</u>	<u>Bijwerking</u>	<u>Frequentie</u>
<u>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</u>	Leukopenie*	Soms
	Trombocytopenie	Niet bekend
<u>Immuunsysteemaandoeningen</u>	Anafylactoïde reacties	Niet bekend
<u>Endocriene aandoeningen</u>	Hyperprolactinemie**	Soms
	Gynaecomastie	Niet bekend
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	Hoofdpijn	Soms
	Duizeligheid	Soms
	Tremor	Niet bekend
<u>Maagdarmsstelselaandoeningen</u>	Diarree	Soms
	Constipatie	Soms
	Buikpijn	Soms
	Hypersalivatie	Soms
	Nausea	Niet bekend
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	Geelzucht	Niet bekend
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	Rash	Zelden
	Erytheem	Zelden
	Pruritus	Zelden
<u>Onderzoeken</u>	AST verhoogd	Niet bekend
	ALT verhoogd	Niet bekend
	Gamma-GTP verhoogd	Niet bekend
	Alkalische fosfatase verhoogd	Niet bekend
	Bilirubine verhoogd	Niet bekend

\* Zorgvuldige observatie door middel van hematologisch onderzoek is geboden. De behandeling dient te worden stopgezet indien er afwijkingen worden waargenomen.

\*\* Indien er galactorroe of gynaecomastie optreedt, moet de behandeling worden onderbroken of stopgezet.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afimps.be](mailto:adr@fagg-afimps.be)

Luxemburg

**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](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

Of

**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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire :

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

## 4.9 Overdosering

Bij mensen werd geen overdosering ervaren. In geval van overdosering dienen de gebruikelijke maatregelen te worden genomen, te weten maagspoeling en symptomatische behandeling.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Middelen bij functionele maagdarfstoornissen, motiliteitsbevorderende middelen; ACT-code: A03FA07

#### Werkingsmechanisme

Itopride activeert de gastro-intestinale propulsieve motiliteit door antagonistische werking op dopamine D<sub>2</sub>-receptoren en remming van acetylcholinesterase. Itopride activeert de afgifte van acetylcholine en remt de afbraak ervan. Daarnaast heeft itopride een anti-emetische werking die gebaseerd is op interactie met dopamine D<sub>2</sub>-receptoren in de chemoreceptorzone. Deze werking werd aangetoond door dosisafhankelijke remming van door apomorfine opgewekt braken bij honden. Itopride versnelt de maaglediging bij mensen en is niet van invloed op de plasmaconcentraties van gastrine.

Itopride heeft hoge specifieke werking in het bovenste deel van het maag-darmkanaal, waar het functionele dyspepsie positief beïnvloedt, gedefinieerd door een of meer symptomen: postprandiaal vol gevoel, snelle verzadiging, epigastrische pijn en epigastrisch brandend gevoel zonder aanwijzingen van structurele ziekte (inclusief bij bovenste endoscopie) die de symptomen waarschijnlijk kunnen verklaren.

In klinische onderzoeken was de duur van de toediening maximaal 8 weken.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Itopride wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. De relatieve biologische beschikbaarheid van ongeveer 60 % is het gevolg van 'first-pass'-effect. Voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel. De maximale plasmaconcentraties worden in 30 tot 45 minuten na toediening van 50 mg itopride bereikt.

Na herhaalde toediening van doses in het bereik van 50 tot 200 mg 3 keer per dag gedurende 7 dagen vertoonden itopride en metabolieten ervan farmacokinetiek van het lineaire type met minimale accumulatie.

### Distributie

Ongeveer 96 % van het itopride is gebonden aan plasma-eiwitten, hoofdzakelijk albumine. Minder dan 15 % van het gebonden deel van itopride is gebonden aan alfa-1-zuur glycoproteïne.

Bij ratten wordt itopride in hoge mate in de weefsels gedistribueerd ( $Vd_{\beta} = 6,1$  l/kg), met uitzondering van het centraal zenuwstelsel; hoge concentraties worden in de nieren, dunne darm, lever, bijnieren en maag bereikt. De eiwitbinding was bij ratten lager dan bij mensen (78 % tegenover 96 %). De doordringing in het centraal zenuwstelsel was minimaal. Itopride wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

### Biotransformatie

Bij mensen wordt itopride in hoge mate in de lever gemetaboliseerd. Er werden drie metabolieten geïdentificeerd, waarvan er slechts één geringe activiteit zonder farmacologische significantie vertoont (ongeveer 2 tot 3 % van het effect van itopride).

Itopride wordt door flavinemonooxygenase (FMO3) gemetaboliseerd. Het aantal en de werkzaamheid van menselijke FMO-iso-enzymen kan geassocieerd zijn met genetisch polymorfisme dat kan leiden tot een zeldzame autosomaal recessieve aandoening die bekend staat als trimethylaminurie (visgeursyndroom). De biologische halfwaardetijd bij patiënten met trimethylaminurie kan langer zijn. Farmacokinetisch in-vivo-onderzoek naar door CYP gemedieerde reacties leverde geen bewijs van remming of inductie van CYP2C19 en CYP2E1 door itopride. Toediening van itopride had geen invloed op het gehalte van CYP of de activiteit van uridinedifosfaat-glucuronyltransferase.

### Eliminatie

Itopride en de metabolieten ervan worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. De hoeveelheid uitgescheiden itopride en N-oxide na een orale enkelvoudige therapeutische dosis aan gezonde vrijwilligers was respectievelijk 3,7 % en 75,4 %.

De halfwaardetijd van itopride is ongeveer 6 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsonderzoeken werden uitsluitend uitgevoerd met blootstellingen die geacht worden voldoende hoger te liggen dan de therapeutische doses voor mensen, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Daarnaast zijn mensen minder gevoelig voor hormonale effecten die bij dieren werden waargenomen.

Hoge doses itopride (30 mg/kg/dag) veroorzaakten hyperprolactinemie en secundaire reversibele hyperplasie van baarmoederslijmvlies bij ratten, maar niet bij honden (dosis tot 100 mg/kg/dag) of primaten (dosis tot 300 mg/kg/dag).

In een 3 maanden durend toxiciteitsonderzoek bij honden werd prostaatatrofie waargenomen na orale doses van 30 mg/kg/dag, maar niet na 6 maanden durende orale toediening van hogere doses (100 mg/kg/dag) bij ratten of bij nog hogere doses (300 mg/kg/dag) bij primaten.

Er zijn geen langetermijnonderzoeken naar het carcinogeen potentieel bij dieren uitgevoerd. Er werden geen clastogene of mutagene effecten waargenomen in een reeks in-vitro- en in-vivotesten. Vruchtbaarheidsonderzoeken bij vrouwelijke ratten die doses van 30 mg/kg/dag en hoger kregen, lieten hyperprolactinemie en secundaire verlenging van de oestrische cyclus zien. Bij doses van 300 mg/kg/dag werd een verlengd precoïtaal interval waargenomen. Er werden geen bijwerkingen op de copulatie of vruchtbaarheid waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Gepregelatineerd maiszetmeel

Croscarmellosenatrium

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Buitenlaag (coating) van de tablet Opadry II wit 85F18422:

Gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol

Titaandioxide (E171)

Macrogol 3350

Talk

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC/Al blisterverpakking, doos.

Verpakkingsgrootte: 15, 20, 40, 90, 100 of 120 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1

Michle, 140 00 Praag 4

Tsjechische Republiek

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE596586

LU: 2022020041

- 0924001: 15 filmomhulde tabletten
- 0924015: 20 filmomhulde tabletten
- 0924029: 40 filmomhulde tabletten
- 0951124: 90 filmomhulde tabletten
- 0924032: 100 filmomhulde tabletten
- 0924046: 120 filmomhulde tabletten

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

08/2024

Datum van goedkeuring van de tekst : 08/2024