CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Predox, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg itoprydu chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.
Każda tabletka powlekana zawiera 58,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawów żołądkowo-jelitowych czynnościowej niestrawności niezwiązanej z chorobą wrzodową, takich jak uczucie wzdęcia brzucha, uczucie nadmiernej pełności w żołądku, ból w nadbrzuszu, dyskomfort, brak łaknienia, zgaga, nudności i wymioty.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
Zalecana dawka u dorosłych to 150 mg na dobę, tj. 1 tabletka 3 razy na dobę, przed posiłkiem. Dawka może być zmniejszona w zależności od wieku i przebiegu choroby (patrz punkt 4.4).
Dokładne dawkowanie produktu leczniczego oraz czas trwania leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności itoprydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek
Itopryd jest metabolizowany w wątrobie. Itopryd i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek należy uważnie obserwować i w razie wystąpienia działań niepożądanych podjąć odpowiednie działania, takie jak zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia tym produktem leczniczym.

Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniach klinicznych wykazano, że częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów

w wieku 65 lat i starszych nie była większa niż u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku itopryd należy stosować z odpowiednią ostrożnością, ze względu na zwiększoną częstość występowania u tych pacjentów zaburzeń czynności wątroby i nerek, innych chorób lub jednoczesnego leczenia dodatkowymi lekami.

Czas trwania leczenia
W badaniach klinicznych czas trwania leczenia wynosił do 8 tygodni.
Patrz punkt 4.4.

Sposób podawania
Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Predox nie należy stosować u pacjentów, u których przyspieszone opróżnianie żołądka może być szkodliwe, np. u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego, z niedrożnością mechaniczną lub perforacją.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Itopryd nasila działanie acetylocholiny i może powodować antycholinergiczne działania niepożądane.

Nie ma dostępnych danych dotyczących długotrwałego stosowania itoprydu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania itoprydu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania itoprydu i warfaryny, diazepamu, diklofenaku, tyklopidyny, nifedypiny i nikardypiny chlorku.

Nie należy spodziewać się interakcji na poziomie cytochromu P450, ponieważ itopryd jest metabolizowany głównie przy udziale monooksygenazy flawinowej.

Itopryd wpływa na motorykę przewodu pokarmowego, co może wpływać na wchłanianie jednocześnie stosowanych leków doustnych. Szczególną uwagę należy zwrócić na leki o wąskim indeksie terapeutycznym, leki o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej i powlekane dojelitowe postacie farmaceutyczne.

Substancje o działaniu antycholinergicznym mogą zmniejszać działanie itoprydu.

Substancje takie jak: cymetydyna, ranitydyna, teprenon i cetraksat nie wpływają na działanie prokinetyczne itoprydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania itoprydu w okresie ciąży. Z tego względu itopryd może być stosowany w okresie ciąży lub u kobiet, u których nie można wykluczyć ciąży wyłącznie wtedy, gdy korzyści z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią
Itopryd przenika do mleka samic szczurów. Nie zaleca się stosowania itoprydu u kobiet karmiących piersią, ze względu na brak danych dotyczących stosowania itoprydu u ludzi podczas karmienia piersią.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu itoprydu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Chociaż nie wykazano wpływu produktu Predox na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, nie można jednak wykluczyć osłabienia koncentracji uwagi w wyniku rzadko występujących zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych itopryd był dobrze tolerowany, nie zgłaszano żadnych ciężkich działań niepożądanych. U 14 z 572 pacjentów zgłoszono 19 działań niepożądanych (częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 2,4%).
Większość działań niepożądanych, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta to: biegunka w 4 przypadkach (0,7%), ból głowy w 2 przypadkach (0,3%) i ból brzucha w 2 przypadkach (0,3%).
Podczas badań klinicznych zgłaszano nieprawidłowe wyniki badań krwi: zmniejszenie liczby białych krwinek (leukocytopenia) w 4 przypadkach (0,7%) i podwyższone stężenie prolaktyny w 2 przypadkach (0,3%).

Działania niepożądane zostały uszeregowane według terminologii MedDRA, zgodnie z następującą klasyfikacją częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (≤1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: leukopenia*
Nieznana: trombocytopenia
* W trakcie leczenia należy uważnie monitorować parametry hematologiczne. W razie wystąpienia jakichkolwiek nieprawidłowości należy przerwać leczenie tym produktem.

Zaburzenia układu immunologicznego
Nieznana: reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia endokrynologiczne
Niezbyt często: hiperprolaktynemia**
Nieznana: ginekomastia
** W razie wystąpienia mlekotoku lub ginekomastii należy przerwać lub zakończyć leczenie tym produktem.

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: drażliwość

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia snu
Nieznana: drżenie

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: biegunka, zaparcie, ból brzucha, nadmierne wydzielanie śliny
Nieznana: nudności

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Nieznana: żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: wysypka, rumień i świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: ból w klatce piersiowej lub ból pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (BUN) i kreatyniny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: zmęczenie

Badania diagnostyczne
Nieznana: zwiększenie aktywności AspAT, AlAT, GGTP i fosfatazy alkalicznej, zwiększenie stężenia bilirubiny

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie odnotowano przypadków przedawkowania u ludzi. W razie przedawkowania należy zastosować standardowe postępowanie, jak płukanie żołądka i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w czynnościowych zaburzeniach przewodu pokarmowego; leki prokinetyczne, kod ATC: A03FA07

Mechanizm działania
Itopryd pobudza perystaltykę przewodu pokarmowego poprzez aktywność antagonistyczną wobec receptorów dopaminowych D_2 oraz hamowanie działania acetylocholinoesterazy. Itopryd stymuluje uwalnianie acetylocholiny i hamuje jej rozkład.

Itopryd wykazuje także działanie przeciwwymiotne poprzez receptory D_2 zlokalizowane w strefie wyzwalającej chemoreceptora. Zostało to wykazane na podstawie zależnego od dawki hamowania wymiotów u psów, wywołanych podaniem apomorfiny.

Itopryd przyspiesza opróżnianie żołądka u ludzi.

Działanie itoprydu jest wysoce specyficzne w stosunku do górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Stosowanie itoprydu nie wpływa na stężenie gastryny w surowicy krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym itopryd wchłania się szybko i niemal całkowicie z przewodu pokarmowego. Względna biodostępność wynosząca ok. 60% jest wynikiem metabolizmu pierwszego przejścia przez wątrobę. Pokarm nie wpływa na biodostępność. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max} 0,28 mikrogramów/ml) jest osiągane po 30-45 minutach od przyjęcia dawki 50 mg.
Po wielokrotnym podaniu dawek w zakresie od 50 do 200 mg 3 razy na dobę przez 7 dni, itopryd i jego metabolity wykazały liniową farmakokinetykę, z minimalną kumulacją.

Dystrybucja
Itopryd wiąże się z białkami osocza w ok. 96%, głównie z albuminami. Mniej niż 15% związanej części itoprydu jest związane z alfa-1-kwaśną glikoproteiną.

U szczurów itopryd ulega znacznej dystrybucji do tkanek (V_{dss} = 6,1 l/kg mc.), z wyjątkiem ośrodkowego układu nerwowego; wysokie stężenia są osiągane w nerkach, jelicie cienkim, wątrobie, nadnerczach i żołądku. Wiązanie z białkami u szczurów było mniejsze niż u ludzi (78% w porównaniu do 96%). Przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego było minimalne. Itopryd przenika do mleka karmiących samic szczurów.

Metabolizm
Itopryd jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano 3 metabolity, z których tylko jeden wykazuje niewielką aktywność, bez istotnego znaczenia farmakologicznego (ok. 2 do 3% aktywności itoprydu). Podstawowym metabolitem u ludzi jest N-tlenek, powstający przez utlenianie trzeciorzędowej grupy N-dimetyloaminowej.
Itopryd jest metabolizowany przez monooksygenazę flawino-zależną (FMO3). Aktywność i skuteczność działania ludzkich izoenzymów FMO podlega polimorfizmowi genetycznemu, co może prowadzić do występowania rzadkiej choroby dziedziczonej autosomalnie recesywnie, znanej jako trimetyloaminuria (zespół odoru rybnego). Biologiczny okres półtrwania itoprydu u pacjentów z trimetyloaminurią może być wydłużony.

W badaniach farmakokinetycznych *in vivo*, dotyczących reakcji przebiegających za pośrednictwem CYP nie udowodniono, aby itopryd hamował lub pobudzał izoenzymy CYP2C19 i CYP2E1. Podanie itoprydu nie wpływało na aktywność CYP ani aktywności transferazy urydyno-difosfoglukuronylowej.

Eliminacja
Itopryd i jego metabolity są wydalane głównie w moczu. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki terapeutycznej zdrowym ochotnikom ilość wydalanego itoprydu i N-tlenku wynosiła odpowiednio 3,7% i 75,4%.

Okres półtrwania itoprydu wynosi około 6 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzano tylko dla dawek wielokrotnie przekraczających dawki terapeutyczne u ludzi. Uzyskane wyniki mają niewielkie znaczenie dla zastosowania itoprydu u ludzi. Dodatkowo, ludzie są mniej wrażliwi na hormonalne efekty, obserwowane u zwierząt.

Duże dawki itoprydu (30 mg/kg mc. na dobę) powodowały hiperprolaktynemię i wtórny, odwracalny rozrost błony śluzowej macicy u szczurów. Jednakże, nie wykazano tego działania u psów (dawki do 100 mg/kg mc. na dobę) i małp (dawki do 300 mg/kg mc. na dobę).

W trwającym 3 miesiące badaniu toksyczności wykazano zanik gruczołu krokowego po doustnym podaniu dawki 30 mg/kg mc. na dobę u psów. Działanie to nie występowało po 6-miesięcznym podawaniu większych dawek u szczurów (100 mg/kg mc. na dobę) ani u małp (300 mg/kg mc. na dobę).

Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących działania karcynogennego itoprydu u zwierząt.

W serii badań *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono klastogennego i mutagennego działania itoprydu.

W badaniach dotyczących wpływu na płodność u samic szczurów, którym podawano dawki 30 mg/kg mc. na dobę i większe, obserwowano występowanie hiperprolaktynemii i wtórne wydłużenie fazy estrogenowej cyklu. Po podaniu dawek wynoszących 300 mg/kg mc. na dobę obserwowano wydłużenie przerwy pomiędzy spółkowaniem. Nie udowodniono szkodliwego wpływu na kopulację i płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karmeloza
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Skład otoczki:
Hypromeloza 2910
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 40, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27867

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.06.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.06.2023 r.