

 17. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Progit, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32035

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Progit

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg itopridhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 70,95 mg lactose (som lactosemonohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide til næsten hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv og en diameter på 7 mm.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge.

Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af gastrointestinale symptomer ved funktionel dyspepsi forårsaget af nedsat gastrointestinal motilitet.

Lægemidlet er beregnet til voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis til voksne er 1 tablet 3 gange dagligt inden et måltid, svarende til 150 mg itoprid dagligt. Den maksimale daglige dosis er 150 mg itoprid.

Denne dosis kan om nødvendigt reduceres under sygdomsforløbet. Den nøjagtige dosis og behandlingsvarighed afhænger af patientens kliniske tilstand. Progit må højst anvendes i 8 uger (se pkt. 5.1).

*Pædiatrisk population*

Dette lægemiddels sikkerhed hos børn under 16 år er ikke klarlagt.

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Itoprid metaboliseres i leveren. Itoprid og dets metabolitter udskilles hovedsagelig gennem nyrerne (se pkt. 5.2). Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion bør overvåges omhyggeligt, og hvis der forekommer bivirkninger, skal der træffes passende foranstaltninger i form af f.eks. reduktion af dosen eller seponering af behandlingen.

*Ældre*

Kliniske forsøg har vist, at incidensen af bivirkninger hos patienter i alderen 65 år eller derover ikke var højere end hos yngre patienter. Itoprid bør administreres med passende forsigtighed hos ældre patienter, da der i denne population oftere ses nedsat lever- og nyrefunktion, andre sygdomme og brug af andre lægemidler.

Administration

Tabletterne skal synkes hele med en tilstrækkelig mængde væske inden et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Progit 50 mg må ikke anvendes hos patienter, hos hvem øget gastrointestinal motilitet kan være skadeligt, f.eks. patienter med gastrointestinal blødning, mekanisk obstruktion eller perforation.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Itoprid forstærker acetylkolins aktivitet og kan inducere kolinerge bivirkninger.

Der foreligger ingen data om længerevarende behandling med itoprid.

*Nedsat lever- eller nyrefunktion*

Itoprid metaboliseres i leveren. Itoprid og dets metabolitter udskilles hovedsagelig gennem nyrerne. Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion bør overvåges omhyggeligt, og hvis der forekommer bivirkninger, skal der træffes passende foranstaltninger i form af f.eks. reduktion af dosen eller seponering af behandlingen.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der sås ingen interaktion ved administration af itoprid samtidig med warfarin, diazepam, diclofenac, ticlopidin, nifedipin eller nicardipin.

Lægemiddelinteraktioner, der opstår ved cytochrom P450-metabolisering, forventes ikke, da itoprid hovedsagelig metaboliseres ved flavin-holdig monooxygenase.

Itoprid har gastrokinetisk effekt, der kan have indvirkning på absorptionen af samtidigt administrerede orale lægemidler. Man skal være særligt opmærksom på lægemidler med et snævert terapeutisk indeks, lægemidler i depotformuleringer og gastro-resistente lægemidler.

Antikolinerge stoffer kan reducere virkningen af itoprid.

Stoffer som cimetidin, ranitidin, teprenon og cetrexat har ingen indvirkning på itoprids prokinetiske aktivitet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af itoprid til gravide kvinder. Derfor må itoprid kun anvendes hos gravide og fertile kvinder, hvis de terapeutiske fordele opvejer de mulige risici betydeligt.

Amning

Itoprid udskilles i mælken hos diegivende rotter. På grund af potentialet for bivirkninger hos spædbørn skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med itoprid undlades, under hensyn til fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke påvist nogen indvirkning på fertiliteten ved brug af itoprid (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Det er ikke påvist nogen indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, men en svækkelse af opmærksomheden kan ikke udelukkes, da der i meget sjældne tilfælde kan forekomme svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed i henhold til MedDRA-terminologien under anvendelse af følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Itoprid var veltolereret, og der sås ingen alvorlige bivirkninger under de kliniske forsøg.

| Systemorganklasse | Bivirkninger | Hyppighed |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Leukopeni\* | Ikke almindelig |
| Trombocytopeni | Ikke kendt |
| Immunsystemet | Anafylaktoid reaktion | Ikke kendt |
| Det endokrine system | Hyperprolaktinæmi\*\* | Ikke almindelig |
| Gynækomasti | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Hovedpine | Ikke almindelig |
| Svimmelhed | Ikke almindelig |
| Tremor | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré | Ikke almindelig |
| Forstoppelse | Ikke almindelig |
| Mavesmerter | Ikke almindelig |
| Øget spytproduktion | Ikke almindelig |
| Kvalme | Ikke kendt |
| Lever og galdeveje | Gulsot | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Sjælden |
| Erytem | Sjælden |
| Pruritus | Sjælden |
| Undersøgelser | Forhøjet ASAT | Ikke kendt |
| Forhøjet ALAT | Ikke kendt |
| Forhøjet gamma-GTP | Ikke kendt |
| Forhøjet basisk fosfatase | Ikke kendt |
| Forhøjet bilirubin | Ikke kendt |

\* Der bør ske omhyggelig overvågning via hæmatologisk undersøgelse. Behandlingen bør seponeres ved konstatering af anomale værdier.

\*\* Hvis der opstår galaktorré eller gynækomasti, skal behandlingen afbrydes eller afsluttes.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke set overdosering hos mennesker. I tilfælde af overdosering bør de sædvanlige foranstaltninger anvendes, herunder maveskylning og symptombehandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod funktionelle gastrointestinale forstyrrelser, propulsives, ATC-kode: A03FA07.

Virkningsmekanisme

Itoprid aktiverer den gastrointestinale propulsive motilitet gennem dopamin D2-receptor-antagonistisk aktivitet og acetylkolinesterase-hæmmende aktivitet. Itoprid aktiverer acetylkolins frigivelse og hæmmer dets nedbrydning. Desuden har itoprid antiemetisk virkning, der er baseret på interaktion med dopamin D2-receptorer i kemoreceptorzonen. Denne virkning er blevet påvist ved dosisafhængig hæmning af apomorfininduceret opkastning hos hunde.

Itoprid fremskynder mavetømning hos mennesker og har ingen indvirkning på plasmakoncentrationen af gastrin.

Itoprid har høj specifik aktivitet i den øvre del af mave-tarm-kanalen, hvor det har positiv effekt på funktionel dyspepsi defineret ved et eller flere af følgende symptomer: oppustethed efter måltider, for tidlig mæthedsfornemmelse, smerter og brændende fornemmelse i epigastriet uden evidens for strukturel sygdom (herunder ved endoskopi af øvre mave-tarm-kanal) til forklaring af symptomerne.

Behandlingsvarigheden i kliniske forsøg var maksimalt 8 uger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Itoprid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Den relative biotilgængelighed på ca. 60 % skyldes førstepassage-effekt. Mad påvirker ikke produktets biotilgængelighed. Den maksimale plasmakoncentration nås inden for 30-45 minutter efter administration af 50 mg itoprid.

Efter gentagen administration af doser inden for et interval på 50-200 mg 3 gange dagligt i 7 dage har itoprid og dets metabolitter udvist lineær farmakokinetik med minimal akkumulation.

Fordeling

Ca. 96 % af itoprid binder til plasmaproteiner, navnlig albumin. Mindre end 15 % af itoprids bundne del binder til alfa-1-syre-glykoprotein.

Hos rotter fordeles itoprid i udstrakt grad i vævene (Vdß = 6,1 l/kg), men ikke i centralnervesystemet; der ses høje koncentrationer i nyrer, tyndtarm, lever, binyrer og mavesæk. Proteinbindingen hos rotter var lavere end hos mennesker (78 % mod 96 %). Indtrængningen i centralnervesystemet var minimal. Itoprid udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Biotransformation

Itoprid metaboliseres i udstrakt grad i leveren hos mennesker. Der er identificeret tre metabolitter, hvoraf kun én udviser mindre aktivitet uden farmakologisk betydning (ca. 2-3 % af itoprids effekt).

Itoprid metaboliseres ved flavin-holdig monoxygenase (FMO3). Mængden og virkningen af humane FMO-isoenzymer kan være forbundet med genetisk polymorfi, som kan medføre en sjælden autosomal recessiv tilstand kaldet trimethylaminuri (fiskelugtsyndrom). Den biologiske halveringstid hos patienter med trimethylaminuri kan være længere.

Farmakokinetiske *in vivo*-studier af CYP-medierede reaktioner viste ingen hæmning eller induktion af CYP2C19 og CYP2E1 forårsaget af itoprid. Administration af itoprid havde ingen indvirkning på indholdet af CYP eller aktiviteten af uridin-difosfat-glukuronyl-transferase.

Elimination

Itoprid og dets metabolitter udskilles primært via urinen. Mængden af udskilt itoprid og N-oxid efter en oral terapeutisk enkeltdosis hos raske forsøgspersoner var hhv. 3,7 % og 75,4 %.

Halveringstiden for itoprid er ca. 6 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-kliniske sikkerhedsstudier blev der kun iagttaget virkninger ved eksponeringer, der anses for at overstige de terapeutiske humane doser i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Derudover er mennesker mindre følsomme over for den hormonelle effekt, observeret hos dyr.

Høje doser itoprid (30 mg/kg/dag) forårsagede hyperprolaktinæmi og sekundær reversibel hyperplasi i livmoderslimhinden hos rotter, men ikke hos hunde (dosis på op til 100 mg/kg/dag) eller primater (dosis på op til 300 mg/kg/dag).

I et 3-måneders toksicitetsstudie hos hunde sås prostata atrofi efter orale doser på 30 mg/kg/dag, men ikke efter 6 måneders oral administration af højere doser (100 mg/kg/dag) hos rotter eller endnu højere doser (300 mg/kg/dag) hos primater.

Der er ikke udført længerevarende studier af det karcinogene potentiale hos dyr.

I en række *in vitro*- og *in vivo*-test er der ikke set nogen klastogen eller mutagen effekt ved itoprid.

I fertilitetsstudier hos hunrotter, der fik doser på 30 mg/kg/dag og derover, sås hyperprolaktinæmi og sekundær forlængelse af den østrale cyklus. Der sås forlænget prækoitalt interval ved doser på 300 mg/kg/dag. Der sås ingen kopulations- eller fertilitetsrelaterede bivirkninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Lactosemonohydrat

Pregelatineret majsstivelse

Croscarmellosenatrium

Vandfri kolloid silica

Magnesiumstearat

Tabletovertræk: opadry II white 85F18422:

Delvist hydrolyseret polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af PVC/PVDC/aluminium, karton.

Pakningsstørrelse: 15, 20, 30, 40, 60, 90, 100 eller 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Kappler Pharma Consult GmbH

Fonyoder Strasse 18

89340 Leipheim

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64303

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. juni 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. februar 2025