

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prucalopride STADA 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
Prucalopride STADA 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää prucalopridisukkinaattia määrän, joka vastaa 1 mg prucalopridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 77,55 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää prucalopridisukkinaattia määrän, joka vastaa 2 mg prucalopridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 155,11 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”C” ja toisella puolella ”11”.

2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”C” ja toisella puolella ”12”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Prucalopride Stada on tarkoitettu kroonisen ummetuksen oireenmukaiseen hoitoon aikuisille, joilla laksatiivihoidosta ei ole ollut riittävä apua.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille: 2 mg kerran päivässä voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman sitä mihin tahansa vuorokaudenaikaan.

Prukalopridin erityisen vaikutustavan ansiosta (suolensisältöä eteenpäin vievän liikkeen lisääminen) 2 mg:aa suuremman päiväannoksen ei katsota lisäävän tehoa.

Jos prukalopridin ei ole havaittu tehoavan kerran päivässä otettuna neljän hoitoviikon jälkeen, potilas on tutkittava uudestaan ja hoidon jatkamisen hyödyt on arvioitava.

Kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa prukalopridin on osoitettu tehoavan enintään kolmen kuukauden ajan. Yli kolmen kuukauden kestävä tehoa ei ole osoitettu lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa (katso kohta 5.1). Pitkäaikaisessa hoidossa hyötyjä on arvioitava säännöllisesti.

Erytisipotilasryhmät

Iäkkäät henkilöt (> 65 vuotta): Aloitusannos on 1 mg kerran päivässä (katso kohta 5.2); annosta voidaan tarvittaessa suurentaa kerran päivässä otettavaan 2 mg:n annokseen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille annos on 1 mg kerran päivässä (katso kohdat 4.3 ja 5.2). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh luokka C) sairastavien potilaiden aloitusannos on 1 mg kerran päivässä jota voidaan nostaa 2 mg:aan tarpeen mukaan tehon parantamiseksi silloin, kun 1 mg:n annos on hyvin siedetty (katso kohdat 4.4 ja 5.2). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat: Prukalopridia ei pidä käyttää lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, jotka on lueteltu kohdassa 6.1
- Dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta
- Suolenseinämän rakenteellisesta tai toiminnallisesta häiriöstä johtuva suolen puhkeama tai tukkeuma, suolen mekaaninen tukkeuma, vaikeat suoliston tulehdussairaudet, kuten Crohnin tauti, haavainen koliitti tai koolonin toksinen laajentuma / laajentunut peräsuoli

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Prukalopridi erittyy pääasiassa munuaisten kautta (katso kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan 1 mg:n annosta (katso kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä prukalopridia vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C), sillä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti (ks. kohta 4.2).

Prukalopridin turvallisuudesta ja tehosta potilaille, joilla on samanaikaisesti jokin muu vaikea ja kliinisesti epävakaa sairaus (esimerkiksi sydän- ja verenkiertoelimistön ja keuhkojen sairaudet, hermostolliset tai psyykkiset sairaudet, syöpä, aids tai muut umpierityssairaudet), on rajallisesti tietoa. Määrättäessä prukalopridia näistä sairauksista kärsiville potilaille on noudatettava varovaisuutta, erityisesti silloin, kun sitä käytetään potilaille, joilla on ollut rytmihäiriöitä tai iskeeminen sydänsairaus.

Voimakkaan ripulin ilmetessä suun kautta otettavien ehkäisytablettien teho voi heikentyä. Tällöin muun lisäehkäisy menetelmän käyttö on suositeltavaa sen varalta, että suun kautta otettavan ehkäisy-

tehosta ei voida olla varmoja (katso lisätietoja ehkäisytablettien pakkausselosteesta ja lääkemääräyksestä).

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prukalopridilla on vähäinen farmakokineettinen yhteisvaikutuspotentiaali. Se erittyy suurimmalta osalta muuttumattomana virtsaan (noin 60 % annoksesta) ja sen metabolia *in vitro* on hyvin hidasta.

Asianmukaisilla terapeuttisilla annoksilla prukalopridi ei estänyt spesifejä CYP450-aktiiviteetteja ihmisen maksamikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa.

Vaikka prukalopridi saattaa olla heikko P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti, se ei ole P-gp:n estäjä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Prukalopridin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Plasman erytromysiinipitoisuuksien todettiin suurenevan 30 % prukalopridin samanaikaisen annostelun yhteydessä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvä.

Prukalopridilla ei ollut kliinisesti oleellisia vaikutuksia varfariinin, digoksiinin, alkoholin, paroksetiinin eikä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset prukalopridin farmakokinetiikkaan

Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa päivässä), joka on potentti CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä, suurensi systeemistä altistusta prukalopridille noin 40 %. Vaikutus on kuitenkin liian pieni ollakseen kliinisesti oleellinen. Muilla voimakkailla P-gp:n estäjillä, kuten verapamiililla, siklosporiinilla ja kinidiinillä, voi olla samanlainen yhteisvaikutus prukalopridin kanssa.

Terapeuttisina annoksina probenesidi, simetidiini, erytromysiini ja paroksetiini eivät vaikuttaneet prukalopridin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä prukalopridihoidon aikana.

Raskaus

Prukalopridin käytöstä raskauden aikana on saatavana rajallisesti tietoa. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu spontaaneja keskenmenoja, vaikkakin tapauksissa, joissa on ollut myös muita riskitekijöitä, prukalopridin merkitystä ei tunneta. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista lisääntymistoksista vaikutuksista esimerkiksi raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. 5.3). Prukalopridin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Eräissä ihmistutkimuksissa on osoitettu, että prukalopridi erittyy rintamaitoon. Terapeuttisina annoksina prukalopridin ei kuitenkaan oleteta vaikuttavan vastasyntyneisiin/vauvoihin, joita imetetään. Koska prukalopridin käytön vaikutuksesta aktiivisesti imettäviin naisiin ei ole saatavana tietoa, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko prukalopridihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet osoittavat, että prukalopridi ei vaikuta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Prukalopridilla saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu huimausta ja väsymystä etenkin hoidon ensimmäisenä päivänä (katso kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yhteisanalyysissa oli mukana 17 lumelääkekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta, joissa prukalopridia annettiin suun kautta noin 3 300 potilaalle, jotka kärsivät kroonisesta ummetuksesta. Näistä yli 1 500 potilaalle prukalopridia annettiin suositeltu 2 mg:n päiväannos ja noin 1 360 potilaalle annettiin 4 mg:n päiväannos prukalopridia. Yleisimmät 2 mg:n prukalopridihoitoon liittyvät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky (17,8 %) ja maha-suolikanavan oireet (vatsakipu (13,7 %), pahoinvointi (13,7 %) ja ripuli (12,0 %)). Haittavaikutukset ilmenevät useimmiten hoidon alussa, ja tavallisesti ne häviävät, kun hoitoa on jatkettu muutama päivä. Muita haittavaikutuksia on ilmoitettu satunnaisesti. Haittavaikutukset ovat suurimmaksi osaksi olleet lieviä tai keskivaikeita.

Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa lääkevalmistetta käytettiin suositeltuna 2 mg:n annoksena, ilmoitettiin seuraavat haittavaikutukset niiden esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheys on laskettu 17 lumelääkekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta sisältävän yhteisanalyysin perusteella.

Taulukko 1: Prukalopridiin liittyvät haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Vapina, migreeni
Sydän	Melko harvinainen	Palpitaatiot
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, vatsakipu
	Yleinen	Oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat, epätavalliset suolistoaänet
	Melko harvinainen	Peräsuolen verenvuoto
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Tihentynyt virtsaamistarve
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
	Melko harvinainen	Pyreksia, huonovointisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hoidon ensimmäisen päivän jälkeen yleisimpiä haittavaikutuksia ilmoitettiin yhtä paljon (esiintyvyydessä enintään 1 prosentin ero prukalopridin ja lumelääkkeen välillä) sekä prukalopridi-että lumelääkehoidon aikana. Poikkeuksena olivat pahoinvointi ja ripuli, joita esiintyi prukalopridihoitoon aikana edelleen yleisemmin mutta ryhmien välinen ero (pahoinvointi 1,3 % ja ripuli 3,4 %) oli pienempi.

Sydämentykytyksistä ilmoitettiin 0,7 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista, 0,9 prosentilla 1 mg prukalopridia saaneista potilaista, 0,9 prosentilla 2 mg prukalopridia saaneista potilaista ja 1,9 prosentilla 4 mg prukalopridia saaneista potilaista. Enemmistö potilaista jatkoi prukalopridin käyttämistä. Kuten minkä tahansa uuden oireen ilmetessä, potilaiden tulee keskustella ensimmäisen kerran ilmenevistä sydämentykytyksistä hoitavan lääkärin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että prukalopridia siedettiin hyvin nostettaessa annosta 20 mg:n päiväannokseen (suositeltua terapeutista annosta kymmenkertaisesti suurempi annos). Yliannostuksesta voi seurata päänsärkyä, pahoinvointia ja ripulia. Nämä oireet ovat perua prukalopridin tunnettujen farmakodynaamisten vaikutusten liiallisuudesta. Prukalopridin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta tulee hoitaa oireenmukaisesti; tarvittaessa on aloitettava tukitoimenpiteet. Ripulin tai oksentamisen aiheuttama liiallinen nestehukka saattaa edellyttää elektrolyyttihäiriöiden hoitamista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ummetuslääkkeet, ATC-koodi: A06AX05.

Vaikutusmekanismi

Prukalopridi on dihydrobentsofuraani-karboksamidi, joka toimii mahasuolikanavassa prokineettisesti. Prukalopridi on selektiivinen agonisti, jolla on voimakas affiniteetti serotoniini 5-HT₄-reseptoriin, mikä todennäköisesti selittää sen prokineettiset vaikutukset. *In vitro* -tutkimuksissa affiniteettia muihin reseptoreihin havaittiin vasta pitoisuuksilla, jotka ylittivät sen 5-HT₄-reseptorin affiniteetin vähintään 150-kertaisesti. Rotilla tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa prukalopridi aiheutti hyperprolaktinemiaa 5 mg:aa kilo kohden ylittävillä annoksilla (30–70-kertainen ja sitä suurempi kliininen altistus). Tämä johtui antagonistisesta vaikutuksesta D₂-reseptorissa.

Koirilla prukalopridi muuttaa koolonin liikkuvuutta serotoniini 5-HT₄-reseptorin stimulaation kautta: se stimuloi koolonin proksimaalista liikkuvuutta, parantaa sitä mahalaukussa ja pohjukaissuolessa sekä nopeuttaa mahalaukun viivästynyttä tyhjentymistä. Lisäksi prukalopridi aiheuttaa voimakkaita siirtyviä supistuksia. Nämä vastaavat suolensisällön liikkeitä ihmisillä, ja ne saavat aikaan pääasiallisen ponnistusvoiman ulostamista varten. Koirilla havaitut vaikutukset maha-suolikanavassa liittyvät selektiivisten 5-HT₄-reseptoriantagonistien estävään vaikutukseen, mikä osoittaa, että 5-HT₄-reseptorien selektiivinen toiminta saa aikaan havaitut vaikutukset.

Nämä prukalopridin farmakodynaamiset vaikutukset on vahvistettu kroonista ummetusta sairastavilla ihmisillä käyttämällä manometriaa avoimessa satunnaistetussa vaihtovuoroisessa lukijasokkoutetussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin 2 mg:n prukalopridihoidon ja osmoottisen laksatiivin vaikutusta koolonin liikkuvuuteen. Liikkuvuus määritettiin koolonin korkean amplitudin etenevien supistusten (HAPC eli voimakkaiden siirtyvien supistusten) määrän perusteella. Verrattuna osmoottiseen vaikutukseen perustuvaan ummetushoitoon prokineettinen stimulaatio prukalopridilla lisäsi koolonin liikkuvuutta, joka mitattiin HAPC-supistusten määränä ensimmäisen 12 tunnin aikana tutkimuslääkkeen ottamisen jälkeen. Tämän vaikutusmekanismin kliinistä merkitystä tai hyötyä verrattuna muihin laksatiiveihin ei tutkittu.

Kliininen teho ja turvallisuus:

Aikuiset

Prukaloportun tehokkuus on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui kroonisesta ummetuksesta kärsiviä henkilöitä (n = 1 279 prukaloportuniryhmässä, 1 124 naista, 155 miestä). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tutkittiin prukaloportun annostusta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksina kerran päivässä otettuna. Ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli niiden potilaiden määrä (%), joiden suolen toiminta normalisoitui; normaaliksi toiminnaksi määritettiin keskimäärin kolme tai useampaa spontaania, täydellistä ulostuskertaa (spontaneous, complete bowel movements SCBM) viikossa 12 viikon hoitajakson aikana.

Niiden naispotilaiden osuus, jotka eivät laksatiiveilla onnistuneet saamaan riittävää helpotusta, ja jotka suositellulla 2 mg:n prukaloportiannoksella (n = 458) saavuttivat keskimäärin ≥ 3 täydellistä ulostuskertaa (SCBM, *spontaneous, complete bowel movements*), oli 31,0 % (viikko 4) ja 24,7 % (viikko 12). Lumelääkettä saaneiden osuudet olivat 8,6 % (viikko 4) ja 9,2 % (viikko 12). Tärkeimmän toissijaisen tehokkuuden päätetapahtuman eli kliinisesti merkitsevän ≥ 1 viikoittaisen SCBM:n parannuksen saavutti 51,0 % (viikko 4) ja 44,2 % (viikko 12) niistä potilaista, jotka saivat 2 mg prukaloportiadia. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 21,7 % (viikko 4) ja 22,6 % (viikko 12).

Prukaloportun vaikutus spontaaneihin ulostuskertoihin (SBM, *spontaneous bowel movements*) osoittautui myös tilastollisesti paremmaksi kuin lumelääkkeen vaikutus sillä osalla potilaista, joilla ulostuskerrat lisääntyivät ≥ 1 SBM/viikko 12 viikon pituisen hoitajakson aikana. Viikolla 12 prukaloportihoitoa 2 mg:n päiväannoksilla saaneista potilaista 68,3 %:lla ulostuskerrat lisääntyivät keskimäärin ≥ 1 SBM/viikko verrattuna 37,0 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla (p < 0,001 vs. lumelääke).

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa prukaloportihoito helpotti merkittävästi myös validoituja ja sairauskohtaisesti määriteltyjä, mitattavia oireita (PAC-SYM), mukaan luettuina vatsan alueeseen (turvotus, epämukava tunne, kipu ja kouristukset), ulostamiseen (epätäydelliset ulostuskerrat, väärä hälytys, pinnistaminen, liian kova, liian pieni) ja peräsuoleen liittyvät oireet (kivuliaat ulostukset, polttava tunne, verenvuoto/repeytymä), joita arvioitiin viikolla 4 ja viikolla 12. Viikolla 4 potilaista, joilla oli parannusta ≥ 1 lähtökohtaan verrattuna PAC-SYM-ala-asteikoissa, parannusta vatsan alueen oireissa oli 41,3 %:lla, ulostamiseen liittyvissä oireissa 41,6 %:lla ja peräsuoleen liittyvissä oireissa 31,3 %:lla 2 mg prukaloportiadia saaneista potilaista, kun vastaavat luvut lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 26,9 %, 24,4 % ja 22,9 %. Samankaltaisia tuloksia saatiin viikolla 12: 43,4 %, 42,9 % ja 31,7 % 2 mg prukaloportiadia saaneilla potilailla sekä 26,9 %, 27,2 % ja 23,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla (p < 0,001 vs. lumelääke).

Merkittävää parannusta havaittiin myös elämänlaatua koskevissa arvioinneissa, joissa arvioitiin tyytyväisyyttä hoitoon ja ulostamistapoihin, fyysistä ja psykososiaalista epämukavuuden tunnetta sekä huolia ja huolenaiheita viikkojen 4 ja 12 arviointiajankohdan pisteissä. Viikolla 4 niiden potilaiden osuus, joilla oli parannusta ≥ 1 lähtökohtaan verrattuna ummetukseen liittyvää elämänlaatua koskevassa ala-asteikossa (PAC-QOL, *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*), oli 47,7 % prukaloportihoitoa 2 mg saaneista potilaista verrattuna 20,2 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Samankaltaisia tuloksia saatiin viikolla 12: 46,9 % potilaista, jotka olivat saaneet 2 mg prukaloportiadia verrattuna 19,0 %:iin potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkettä (p < 0,001 vs. lumelääke).

Lisäksi prukaloportun tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä miespuolisilla kroonisesta ummetusta sairastavilla potilailla arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (n = 370). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin: tilastollisesti merkittävästi suuremmalla prosentuaalisella osuudella prukaloportiiryhmän potilaista (37,9 %) oli keskimäärin ≥ 3 spontaania täydellistä ulostuskertaa (SCBM) viikossa verrattuna lumelääkerihmän potilaisiin (17,7 %) (p < 0,0001) tutkimuksen 12 viikon kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana. prukaloportun turvallisuusprofiili oli vastaava kuin naispuolisilla potilailla.

Pitkäaikaistutkimus

Prukalopridin tehoa ja turvallisuutta kroonisesta ummetuksesta kärsivillä potilailla (iältään ≥ 18 -vuotiaita) arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ($n = 361$). Niiden potilaiden osuudella, joilla oli keskimäärin ≥ 3 spontaania täydellistä ulostuskertaa (SCBM, *spontaneous complete bowel movement*) viikossa (eli vasteen saaneilla) 24 viikon kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana, ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ($p = 0,367$) prukalopridilla (25,1 %) ja lumelääkkeellä (20,7 %) hoidettujen ryhmien välillä. Hoitoryhmien välinen ero keskimääräisessä ≥ 3 ulostuskerrassa/viikko ei ollut tilastollisesti merkitsevä viikkojen 1–12 aikana, mikä ei pidä yhtä viiden muun satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, 12 viikon lumelääkekontrolloidun monikeskustutkimuksen kanssa, jotka osoittivat tehokkuutta aikuispotilailla tänä aikana. Tutkimus katsotaan tästä syytä tuloksettomaksi tehokkuuden suhteen. Kaikki tutkimustiedot, mukaan lukien muiden kaksoissokkoutettujen, lumelääkekontrolloitujen 12 viikon tutkimusten tiedot, tukevat kuitenkin prukalopridin tehokkuutta. Prukalopridin turvallisuusprofiili tässä 24 viikon tutkimuksessa sopi yhteen aikaisemmissa 12 viikon tutkimuksissa todetun profiilin kanssa.

Prukalopridin ei ole todettu aiheuttavan rebound-ilmioita tai riippuvuutta.

QT-tutkimus

Prukalopridin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin perusteellisessa QT-tutkimuksessa, jossa prukalopridia käytettiin terapeuttisina annoksina (2 mg) ja sitä suurempina annoksina (10 mg). Näitä verrattiin lumelääkkeen vaikutukseen ja positiiviseen kontrolliin. Tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja prukalopridin ja lumelääkkeen välillä kummallakaan annoksella QT-mittausten keskiarvojen ja vieraiden havaintojen analyysin perusteella. Tämä vahvisti kahden lumelääkekontrolloidun QT-tutkimuksen tulokset. Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa QT-aikaan liittyvien haittavaikutusten ja kammioperäisten rytmihäiriöiden esiintyvyys oli vähäistä ja verrattavissa lumelääkkeeseen.

Pediatriset potilaat

Prukalopridin tehoa ja turvallisuutta toiminnallisesta ummetuksesta kärsivillä pediatrisilla potilailla (iältään 6 kuukautta – 18 vuotta) arvioitiin 8 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa ($n = 213$), jota seurasi 16 viikon avoin verrokkikontrolloitu (polyetyleeniglykoli 4000) tutkimus korkeintaan 24 viikon ajan ($n = 197$). Annettu aloitusannos oli 0,04 mg/kg/vrk, joka titrattiin välille 0,02–0,06 mg/kg/vrk (korkeintaan 2 mg vuorokaudessa) 50 kg tai vähemmän painaville lapsille ja annettiin prukalopridin tai vastaavan lumelääkkeen liuoksena suun kautta. Yli 50 kg painavat lapset saivat prukalopriditabletteja tai vastaavaa lumelääkettä 2 mg/vrk.

Hoitovaste määritettiin keskimääräisenä kolmena tai useampana spontaanina täydellisenä ulostuskertana (SCBM, *spontaneous, complete bowel movement*) viikossa ja keskimääräisenä ulosteinkontinenssien lukumääränä, joka oli yksi tai vähemmän kahden viikon aikana. Tutkimuksen tulokset eivät osoittaneet eroa tehossa prukalopridin ja lumelääkkeen välillä vasteiden ollessa 17 % prukalopridilla ja 17,8 % lumelääkkeellä ($p = 0,9002$). Prukalopridi oli yleensä hyvin siedetty. Niiden tutkittavien esiintymistiheys, joilla oli vähintään yksi hoidon aikana ilmennyt haittavaikutus (TEAE), oli samankaltainen prukalopridihoitoryhmässä (69,8 %) ja lumelääkehoitoryhmässä (60,7 %). Kaiken kaikkiaan prukalopridin turvallisuusprofiili lapsilla oli samanlainen kuin aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Prukalopridi imeytyy nopeasti; terveiden henkilöiden suun kautta ottaman 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen C_{max} -arvo saavutettiin 2–3 tunnin kuluessa. Absoluuttinen oraalinen hyötöosuus on > 90 prosenttia. Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta prukalopridin oraaliseen hyötöosuuteen.

Jakautuminen

Prukalopridi jakaantuu laajasti, ja sen vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{dss}) on 567 litraa. Prukalopridista sitoutuu plasman proteiineihin noin 30 prosenttia.

Biotransformaatio

Metabolia ei ole prukalopridin pääasiällisin eliminaatioreitti. *In vitro* -tutkimuksissa metaboloituminen ihmisen maksassa on hyvin hidasta, ja metaboliitteja löydetään vain vähäisessä määrin. Tutkimuksessa, jossa ihmiselle annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä prukalopridia, virtsasta ja ulosteesta löydettiin pieniä määriä seitsemää metaboliittia. Määrällisesti eniten erittyvän metaboliitin, R107504:n, osuus oli 3,2 % virtsassa ja 3,1 % ulosteessa. Muita virtsasta ja ulosteesta tunnistettuja ja mitattuja metaboliitteja olivat R084536 (syntyy N-dealkylaation tuloksena; osuus 3 %), hydroksylaatiotuotteet (osuus 3 %) sekä N-oksidaatiotuotteet (osuus 2 %). Muuttumattoman vaikuttavan aineen osuus oli noin 92–94 prosenttia plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. R107504, R084536 ja R104065 (syntyy O-demetylaation tuloksena) olivat plasman metaboliitteja, joita löytyi vähäisessä määrin.

Eliminaatio

Suuri osa vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana (60–65 prosenttia otetusta annoksesta virtsaan ja noin 5 prosenttia ulosteeseen). Muuttumattoman prukalopridin erittyminen munuaisten kautta tapahtuu sekä passiivisen suodattamisen että aktiivisen erittymisen avulla. Prukalopridin plasmapuhdistuma on keskimäärin 317 ml/min. Sen terminaalinen puoliintumisaika on noin yksi päivä. Vakaa tila saavutetaan kolmen tai neljän päivän kuluessa. Kerran päivässä otetulla 2 mg:n annoksella prukalopridin vakaan tilan plasmapitoisuudet vaihtelevat matalimman ja korkeimman arvon, 2,5 ja 7 ng/ml, välillä. Kerran päivässä otetulla annoksella kertymisaste vaihteli välillä 1,9–2,3. Prukalopridin farmakokinetiikka on annoksen mukaan terapeutin alueen sisällä ja sen ulkopuolella (testattu 20 milligrammaan saakka). Kerran päivässä otettuna prukalopridin kinetiikka on aikaisidonnaista pitkäkestoisen hoidon aikana.

Erityispopulaatio

Populaatiofarmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että prukalopridin kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, mutta iällä, painolla, sukupuoliolla tai rodulla ei ollut vaikutusta.

Iäkkäät henkilöt

Kerran päivässä otetulla 1 mg:n annoksella prukalopridin huippupitoisuudet plasmassa ja AUC-arvo iäkkäillä henkilöillä olivat 26–28 prosenttia suurempia kuin nuorilla aikuisilla. Tämä johtuu iäkkäiden henkilöiden heikentyneestä munuaisten toiminnasta.

Munuaisten vajaatoiminta

Verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, lievää (Cl_{CR} 50–79 ml/min) ja keskivaikeaa (Cl_{CR} 25–49 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla plasman prukalopridipitoisuudet yhden 2 mg:n annoksen jälkeen olivat keskimäärin 25 ja 51 prosenttia suurempia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) sairastavilla potilailla pitoisuudet plasmassa olivat 2,3-kertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus on noin 35 prosenttia kokonaiseliminaatiosta. Pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa prukalopridin C_{max} ja AUC olivat keskimäärin 10–20 % suuremmat kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenista potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehittymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Laajat tutkimukset farmakologisesta turvallisuudesta, joissa painotettiin erityisesti kardiovaskulaarisia parametreja, eivät osoittaneet merkittäviä muutoksia hemodynamiikassa ja EKG:sta johdetuissa parametreissa (QTc). Poikkeuksena oli sydämensykkeen ja verenpaineen vähäinen nousu nukutetuilla sioilla lääkevalmisteen suonensisäisen annostelun jälkeen, sekä verenpaineen nousu tajuissaan olevilla

koirilla suonensisäisen boluksen jälkeen; tätä ei havaittu nukutetuilla koirilla tai annettaessa lääkevalmistetta suun kautta koirille, joiden plasmapitoisuudet olivat samankaltaiset. 7–55 päivän ikäisille rotille suoritetussa ihonalaisessa vastasyntyneiden/pentujen toksisuustutkimuksessa saatiin NOAEL-arvoksi 10 mg/kg/päivä. AUC_{0-24h}-altistusasteet NOAEL-arvolla verrattuna ihmislapsiin (joille annosteltiin päivittäin noin 0,04 mg/kg) vaihtelivat välillä 21 ja 71, mikä antaa riittävät turvallisuusmarginaalit kliinisille annoksille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen, vedetön piidioksid
Magnesiumstearaatti

1 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Polysorbaatti 80
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)

2 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Polysorbaatti 80
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alu-OPA/Alu/PVC tai Alu-PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE läpipainopakkaukset.

Yksi pakkaus sisältää 7, 14, 28, 30 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa tai 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg: 36444
2 mg: 36446

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prucalopride STADA 1 mg filmdragerad tablett
Prucalopride STADA 2 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 mg filmdragerad tablett

Varje filmdragerad tablett innehåller prucalopridsuccinat motsvarande 1 mg prucaloprid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 77,55 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

2 mg filmdragerad tablett

Varje filmdragerad tablett innehåller prucalopridsuccinat motsvarande 2 mg prucaloprid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 155,11 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

1 mg filmdragerade tabletter

Vit till benvit, rund, filmdragerad tablett märkt med "C" på ena sidan och "11" på andra sidan.

2 mg filmdragerade tabletter

Rosa, rund, filmdragerad tablett märkt med "C" på ena sidan och "12" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prucalopride Stada är avsett för symtomatisk behandling av kronisk förstoppning hos vuxna där laxativ inte ger tillfredsställande lindring.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna: 2 mg en gång dagligen med eller utan föda när som helst under dygnet.

På grund av prucaloprids specifika verkningsätt (stimulering av propulsiv motilitet) antas inte överskridande av en daglig dos på 2 mg öka effekten.

Om intag av prucaloprid en gång dagligen inte har effekt efter 4 veckors behandling bör patienten undersökas på nytt och nyttan av en fortsatt behandling övervägas.

Prukaloprids effekt har fastställts i dubbelblinda placebokontrollerade studier under upp till 3 månader. Effekt efter tre månader har inte visats i placebokontrollerade studier (se avsnitt 5.1). Om behandlingen varar en längre tid bör nyttan bedömas med regelbundna mellanrum.

Speciella populationer

Äldre personer (>65 år): Börja med 1 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Vid behov kan dosen ökas till 2 mg en gång dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Dosen för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) är 1 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.3 och 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) börjar med 1 mg en gång dagligen vilket kan ökas till 2 mg vid behov för att öka effekten och om dosen på 1 mg tolereras väl (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population: Prukaloprid ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Nedsatt njurfunktion som kräver dialys
- Tarmperforation eller -obstruktion på grund av strukturell eller funktionell störning i tarmväggen, obstruktiv ileus, svåra inflammatoriska tillstånd i tarmkanalen, såsom Crohns sjukdom och ulcerös kolit och toxisk megakolon/megarektum

4.4 Varningar och försiktighet

Njurutsöndring är huvudvägen för eliminering av prukaloprid (se avsnitt 5.2). En dos på 1 mg rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av prukaloprid till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på grund av begränsade data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Det finns begränsad information om säkerhet och effekt för prukaloprid till patienter med svår och kliniskt instabil samtidig sjukdom (t.ex. hjärt-kärl- eller lungsjukdom, neurologiska eller psykiska störningar, cancer eller AIDS och andra endokrina störningar). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av prukaloprid till patienter med dessa tillstånd, särskilt vid användning till patienter med en sjukdomshistoria med arytmi eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Vid svår diarré kan verkan av orala preventivmedel försvagas och användning av en ytterligare preventivmetod rekommenderas för att förhindra att det orala preventivmedlet eventuellt inte skyddar (se förskrivningsinformationen för det orala preventivmedlet).

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prukaloprid har en låg farmakokinetisk interaktionspotential. Större delen utsöndras oförändrad i urinen (cirka 60 % av dosen) och metabolismen *in vitro* är mycket långsam.

Prukaloprid hämmade inte specifika CYP450-aktiviteter i *in vitro*-studier i humana levermikrosomer vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Även om prukaloprid kan vara ett svagt substrat för P-glykoprotein (P-gp) är den inte en hämmare av P-gp vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekter av prukaloprid på farmakokinetiken för andra läkemedel

En trettioprocentig ökning av plasmakoncentrationerna av erytromycin sågs under samtidig administrering med prukaloprid. Mekanismen för denna interaktion är oklar.

Prukaloprid hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för warfarin, digoxin, alkohol, paroxetin eller orala preventivmedel.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för prukaloprid

Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), som är en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp, ökade den systemiska exponeringen för prukaloprid med cirka 40 %. Denna effekt är för liten för att vara kliniskt relevant. Interaktioner av samma storleksordning kan förväntas med andra potenta hämmare av P-gp, såsom verapamil, cyklosporin A och kinidin.

Terapeutiska doser av probenecid, cimetidin, erytromycin och paroxetin hade ingen verkan på prukaloprids farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med prukaloprid.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av prukaloprid hos gravida kvinnor. Det har observerats fall av spontan abort under kliniska studier, men då det även har funnits andra riskfaktorer är sambandet med prukaloprid okänt. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter beträffande reproduktionstoxicitet (inklusive graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel) (se 5.3). Prukaloprid rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

En humanstudie har visat att prukaloprid utsöndras i bröstmjölk. Terapeutiska doser av prukaloprid förutses inte ha några effekter på nyfödda barn/spädbarn som ammas. I avsaknad av data från människa hos kvinnor som aktivt ammar medan de tar prukaloprid, bör ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med prukaloprid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prukaloprid kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel och trötthet har observerats i kliniska studier, speciellt under den första dagen av behandling (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en integrerad analys av 17 dubbelblinda, placebokontrollerade studier gavs prukaloprid oralt till cirka 3 300 patienter med kronisk förstoppning. Av dessa fick över 1 500 patienter den rekommenderade dosen prukaloprid på 2 mg dagligen, medan cirka 1 360 patienter behandlades med 4 mg prukaloprid

dagligen. De vanligaste rapporterade biverkningarna som associeras med behandling med 2 mg prukaloprid är huvudvärk (17,8 %) och gastrointestinala symtom (buksmärta (13,7 %), illamående (13,7 %) och diarré (12,0 %)). Biverkningarna uppträder företrädesvis i början av behandlingen och försvinner vanligen inom ett par dagar med fortsatt behandling. Andra biverkningar har rapporterats sporadiskt. Största delen av biverkningarna var av lindrig eller måttlig intensitet.

Tabell över biverkningar

De följande biverkningarna rapporterades i kontrollerade kliniska studier med den rekommenderade dosen på 2 mg med frekvenser som motsvarar mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna har beräknats från den integrerade analysen av 17 dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

Tabell 1: Biverkningar som associeras med prukaloprid		
Organsystem	Frekvenskategori	Biverkning
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Tremor, migrän
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Vertigo
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré, buksmärta
	Vanliga	Kräkning, dyspepsi, flatulens, onormala tarm ljud
	Mindre vanliga	Rektal blödning
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Pollakiuri
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Pyrexia, sjukdomskänsla

Beskrivning av utvalda biverkningar

Efter första behandlingsdagen rapporterades de vanligaste biverkningarna med liknande frekvenser (skillnad i förekomst var inte mer än 1 % mellan prukaloprid och placebo) under behandling med prukaloprid som med placebo, med undantag av illamående och diarré som förekom mera frekvent under prukaloprid-behandling, men mindre tydligt (skillnad i förekomst mellan prukaloprid och placebo på 1,3 % (illamående) och 3,4 % (diarré)).

Palpitationer rapporterades hos 0,7 % av placebopatienterna, hos 0,9 % av 1 mg prukalopridpatienterna, hos 0,9 % av 2 mg prukaloprid-patienterna och hos 1,9 % av 4 mg prukalopridpatienterna. Största delen av patienterna fortsatte att använda prukaloprid. Liksom fallet är med alla nya symtom ska patienten diskutera nya anfall av palpitationer med sin läkare.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I en studie med friska frivilliga försökspersoner tolererades behandling med prukaloprid väl då det gavs i ett upptitreringsschema upp till 20 mg en gång dagligen (10 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen). En överdosering kan leda till symptom som orsakas av en överdrift av prukaloprids kända farmakodynamiska effekter och omfattar huvudvärk, illamående och diarré. Specifik behandling finns inte tillgänglig för en överdosering av prukaloprid. Om en överdosering sker bör patienten behandlas symptomatiskt och stödåtgärder insättas vid behov. Kraftig förlust av vätska genom diarré eller kräkning kan kräva korrektion av elektrolyttrubbningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Laxantia, övriga medel, ATC-kod: A06AX05.

Verkningsmekanism

Prukaloprid är en dihydrobensofurancarboxamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prukaloprid är en selektiv 5-HT₄-serotoninreceptoragonist med hög affinitet, vilket sannolikt förklarar dess prokinetiska effekter. *In vitro* har affinitet för andra receptorer endast upptäckts i koncentrationer som minst 150-faldigt överstiger dess 5-HT₄ receptoraffinitet. Hos råttor framkallade prukaloprid *in vivo* vid doser över 5 mg/kg (vid och över 30–70 gånger den kliniska exponeringen) hyperprolaktinemi som orsakas av antagonistisk verkan vid D₂-receptorn.

Hos hundar förändrar prukaloprid motilitetsmönstren i kolon genom stimulering av serotonin 5-HT₄-receptorn: det stimulerar proximal motilitet i kolon, förstärker gastroduodenal motilitet och accelererar fördröjd gastrisk tömning. Vidare framkallar prukaloprid väldiga migrerande kontraktioner. Dessa är likartade med massrörelserna i kolon hos människor och ger den huvudsakliga drivkraften för avföring. Hos hundar är de observerade effekterna i matsmältningskanalen känsliga för blockering med selektiva 5-HT₄-receptorantagonister, vilket illustrerar att de observerade effekterna utövas genom selektiv effekt på 5-HT₄-receptorer.

Dessa farmakodynamiska effekter av prukaloprid har bekräftats hos försökspersoner med kronisk förstoppning med hjälp av manometri i en öppen, randomiserad, läsarblindad överkorsningsstudie som undersökte effekterna av prukaloprid 2 mg och ett osmotiskt laxermedel på kolonmotilitet som bestämdes genom antalet propagerande kolonkontraktioner av hög amplitud (HAPC, även kallade väldiga migrerande kontraktioner). Jämfört med en förstoppningsbehandling som verkar genom osmotisk effekt ökade prokinetisk stimulering med prukaloprid kolonmotiliteten mätt som antalet HAPC under de första 12 timmarna efter intag av studieläkemedlet. Den kliniska betydelsen eller nyttan av denna verkningsmekanism jämfört med andra laxermedel har inte undersökts.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxen population

Prukaloprids effekt har fastställts i tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, 12 veckors placebokontrollerade studier av patienter med kronisk förstoppning (n=1 279 med prukaloprid, 1 124 kvinnor, 155 män). De studerade prukaloprid-doserna i var och en av dessa tre studier var 2 mg och 4 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet var andelen (%) patienter som uppnådde normalisering av tarmtömning, vilket definierades som ett medeltal av tre eller fler spontana, fullständiga tarmtömningar per vecka under den 12 veckor långa behandlingsperioden.

Andelen kvinnliga patienter för vilka laxativ inte gett tillräcklig lindring och som behandlats med den rekommenderade dosen på 2 mg prukaloprid (n=458) och uppnått ett genomsnitt på ≥ 3 SCBM per vecka var 31,0 % (vecka 4) och 24,7 % (vecka 12) mot 8,6 % (vecka 4) och 9,2 % (vecka 12) på placebo. En kliniskt meningsfull förbättring på ≥ 1 SCBM per vecka, det viktigaste sekundära effektmåttet, uppnåddes hos 51,0 % (vecka 4) och 44,2 % (vecka 12) av patienterna som behandlades med 2 mg prukaloprid mot 21,7 % (vecka 4) och 22,6 % (vecka 12) för placebo patienterna.

Effekten av prukaloprid på spontan tarmtömning (SBM) visade sig även vara statistiskt överlägsen placebo för den andel patienter som hade en ökning på ≥ 1 SBM/vecka under den 12 veckor långa behandlingsperioden. Vid vecka 12 hade 68,3 % av patienterna som behandlats med 2 mg prukaloprid en genomsnittlig ökning på ≥ 1 SBM/vecka jämfört med 37,0 % av patienterna på placebo ($p < 0,001$ jämfört med placebo).

I alla de tre studierna resulterade behandlingen med prukaloprid också i signifikanta förbättringar i en validerad och sjukdomsspecifik uppsättning mått på symtom (PAC-SYM), där buk- (uppsvälldhet, obehag, smärta och kramper), avförings- (ofullständiga tarmtömningar, falskt alarm, krystning, för hård, för liten) och rektala (smärtsamma tarmtömningar, sveda, blödning/sprickor) symtom ingick, och som bestämdes vecka 4 och vecka 12. Vid vecka 4 var andelen patienter med en förbättring på ≥ 1 jämfört med baslinjen i PAC-SYM-subskalorna för buk-, avförings- och rektala symtom 41,3 %, 41,6 % respektive 31,3 % för patienter som behandlats med prukaloprid 2 mg jämfört med 26,9 %, 24,4 % och 22,9 % för patienter på placebo. Likartade resultat observerades vid vecka 12: 43,4 %, 42,9 % respektive 31,7 % för patienter som behandlats med 2 mg prukaloprid jämfört med 26,9 %, 27,2 % och 23,4 % för patienter på placebo ($p < 0,001$ jämfört med placebo).

En signifikant förbättring av ett antal livskvalitetsmått, såsom graden av tillfredsställelse med behandlingen och med tarmvanor, fysiskt och psykosocialt obehag och bekymmer och oro, observerades också vid båda bedömningstidpunkterna, vecka 4 och vecka 12. Vid vecka 4 var andelen patienter med en förbättring på ≥ 1 jämfört med baslinjen i subskalan PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction) 47,7 % för patienter som behandlats med prukaloprid 2 mg jämfört med 20,2 % för patienter på placebo. Likartade resultat observerades vid vecka 12: 46,9 % för patienter som behandlats med 2 mg prukaloprid jämfört med 19,0 % för patienter på placebo ($p < 0,001$ jämfört med placebo).

Dessutom utvärderades prukaloprids effekt, säkerhet och tolerabilitet hos manliga patienter med kronisk förstoppning i en 12-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie ($n=370$). Studiens primära effektmått uppfylldes: en statistiskt signifikant högre procentandel försökspersoner i prukaloprid-gruppen (37,9 %) hade ett genomsnitt på ≥ 3 SCBM/vecka jämfört med försökspersoner i placebogruppen (17,7 %) ($p < 0,0001$) under den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor. Prukaloprid säkerhetsprofil överensstämde med den som sågs hos kvinnliga patienter.

Långtidsstudie

Prukaloprids säkerhet och effekt hos patienter (i åldern ≥ 18 år) med kronisk förstoppning utvärderades i en 24-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie ($n=361$). Det var ingen statistisk skillnad ($p=0,367$) mellan andelen patienter med en genomsnittlig veckofrekvens på ≥ 3 spontana, fullständiga tarmtömningar (SCBM) per vecka (dvs. patienter som svarade på behandling) under den 24 veckor långa dubbelblinda behandlingsfasen i behandlingsgrupperna som fick prukaloprid (25,1 %) respektive placebo (20,7 %). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna i den genomsnittliga veckofrekvensen på ≥ 3 SCBM per vecka var inte statistiskt signifikant under vecka 1–12, vilket inte stämmer med de fem övriga randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade 12 veckor långa multicenterstudierna som visade effekt vid denna tidpunkt hos vuxna patienter. Studien anses därför inte vara beviskraftig med avseende på effekt. Den totala mängden data inklusive de övriga dubbelblinda, placebokontrollerade 12-veckorsstudierna bekräftar dock prukaloprids effekt. Prukaloprids säkerhetsprofil i denna 24-veckorsstudie överensstämde med vad som observerades i de tidigare 12-veckorsstudierna.

Det har visat sig att prukaloprid inte orsakar återfallsfenomen och inte heller är beroendeframkallande.

QT-studie

En ingående QT-studie genomfördes för att utvärdera effekterna av prukaloprid på QT-intervallet vid terapeutiska (2 mg) och supratherapeutiska (10 mg) doser och jämfördes med effekterna av placebo och en positiv kontroll. Denna studie visade inte några signifikanta skillnader mellan prukaloprid och placebo vid någongdera dosen, baserat på medelvärdet för QT-tiden och avvikelseanalys. Detta

bekräftade resultaten från två placebokontrollerade QT-studier. I dubbelblinda kliniska studier var förekomsten av QT-relaterade händelser och ventrikulära arytmier låg och jämförbar med placebo.

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet för prukaloprid för pediatriska patienter (i åldern 6 månader till 18 år) med funktionell förstoppning utvärderades i en 8-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad prövning (n=213), följd av en 16-veckors, öppen, jämförelseläkemedelskontrollerad (polyetylen glykol 4000) studie i upp till 24 veckor (n=197). Den startdos som administrerades var 0,04 mg/kg/dag titrerad mellan 0,02 och 0,06 mg/kg/dag (till högst 2 mg dagligen) för barn som vägde ≤ 50 kg, vilken gavs som en oral lösning av prukaloprid eller matchande placebo. Barn som vägde > 50 kg fick prukaloprid-tabletter 2 mg/dag eller matchande placebo.

Behandlingsrespons definierades som att i genomsnitt ha ≥ 3 spontana tarmtömningar (SBM) per vecka och ett genomsnittligt antal episoder av fekal inkontinens på ≤ 1 per 2 veckor. Resultaten av studien visade inte någon skillnad i effekt mellan prukaloprid och placebo med responsfrekvenser på 17 % respektive 17,8 % (p=0,9002). Prukaloprid tolererades i allmänhet väl. Förekomsten av försökspersoner med minst 1 behandlingsutlöst biverkning var likartad hos gruppen som behandlades med prukaloprid (69,8 %) och gruppen som behandlades med placebo (60,7 %). Totalt sett var säkerhetsprofilen för prukaloprid hos barn samma som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Prukaloprid absorberas snabbt. Efter en oral singeldos på 2 mg hos friska försökspersoner uppnåddes C_{max} på 2–3 timmar. Den absoluta orala biotillgängligheten är > 90 %. Samtidigt intag av föda påverkar inte prukaloprids orala biotillgänglighet.

Distribution

Prukaloprid distribueras i stor omfattning och har en distributionsvolym ($V_{d,ss}$) i steady-state på 567 liter. Prukaloprids plasmaproteinbindning är cirka 30 %.

Metabolism

Metabolism är inte huvudvägen för eliminering av prukaloprid. *In vitro* sker metabolism genom människans lever mycket långsamt och endast små mängder metaboliter upptäcks. I en oraldosstudie med radioaktivt prukaloprid i människan återvanns små mängder av sju metaboliter i urin och avföring. Den kvantitativt viktigaste metaboliten i exkret, R107504, svarade för 3,2 % och 3,1 % av dosen i urin respektive avföring. Andra metaboliter som identifierades och kvantifierades i urin och avföring var R084536 (bildas genom N-dealkylering) som svarade för 3 % av dosen och produkter av hydroxylering (3 % av dosen) och N-oxidation (2 % av dosen). Oförändrat aktivt ämne utgjorde cirka 92–94 % av den totala radioaktiviteten i plasma. R107504, R084536 och R104065 (bildas genom O-demetylering) identifierades som mindre plasmametaboliter.

Eliminering

En stor fraktion av det aktiva ämnet utsöndras oförändrad (60–65 % av den administrerade dosen i urin och cirka 5 % i avföring). Njurutsöndring av oförändrat prukaloprid innebär både passiv filtrering och aktiv utsöndring. Prukaloprids plasma-clearance är i medeltal 317 ml/min. Dess terminala halveringstid är ungefär ett dygn. Steady-state uppnås inom tre till fyra dygn. Vid behandling en gång om dagen med 2 mg prukaloprid fluktuerar plasmakoncentrationerna i steady-state mellan lägsta värdet 2,5 ng/mg och högsta värdet 7 ng/ml. Ackumulationsförhållandet efter en dosering en gång dagligen var mellan 1,9 och 2,3. Prukaloprids farmakokinetik är dosproportionell inom och utanför det terapeutiska området (testat upp till 20 mg). Dosering en gång dagligen av prukaloprid uppvisar icke tidsbunden kinetik under långvarig behandling.

Speciella populationer

Populationsfarmakokinetik

En populationsfarmakokinetisk analys visade att den uppenbara totala clearance av prukaloprid korrelerade med kreatinin-clearance, men att ålder, kroppsvikt, kön eller ras inte hade någon inverkan.

Äldre personer

Efter dosering en gång dagligen med 1 mg var högsta plasmakoncentrationerna och AUC av prukaloprid hos äldre personer 26 % till 28 % högre än hos unga vuxna. Denna effekt kan tillskrivas en minskad njurfunktion hos äldre personer.

Nedsatt njurfunktion

Jämfört med patienter med normal njurfunktion var plasmakoncentrationerna av prukaloprid efter en singeldos på 2 mg-dos i medeltal 25 % respektive 51 % högre hos patienter med lindrigt (Cl_{CR} 50–79 ml/min) och måttligt (Cl_{CR} 25–49 ml/min) nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) var plasmakoncentrationerna 2,3 gånger nivåerna hos friska personer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Eliminering som inte sker genom njurarna bidrar till cirka 35 % av den totala elimineringen. I en liten farmakokinetisk studie var C_{max} och AUC för prukaloprid i genomsnitt 10–20 % högre hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. En utvidgad serie säkerhetsfarmakologiska studier med speciell tonvikt på kardiovaskulära parametrar visade inga relevanta förändringar i hemodynamik och parametrar (QTc) som härletts ur EKG, med undantag för en ringa ökning av puls och blodtryck som observerats i anestetiserade grisar efter intravenös administrering och en ökning av blodtryck hos medvetna hundar efter administrering som intravenös bolus, vilket inte observerats vare sig i anestetiserade hundar eller efter oral administrering till hundar som uppnådde liknande plasmanivåer. En subkutan toxicitetsstudie på neonatala/juvenila råttor i åldern 7–55 dagar resulterade i en nivå utan observerade biverkningar (NOAEL) på 10 mg/kg/dag. AUC_{0-24h} -exponeringskvoterna vid NOAEL jämfört med människobarn (dosering med ungefär 0,04 mg/kg dagligen) varierade mellan 21 och 71, vilket gav tillräckliga säkerhetsmarginaler för den kliniska dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

1 mg filmdragerad tablett

Tablettdragering

Hypromellos

Polysorbat 80

Makrogol

Titandioxid (E171)

2 mg filmdragerad tablett

Tablettdragering

Hypromellos

Polysorbat 80

Makrogol

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-OPA/Alu/PVC eller Alu-PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE blisterförpackningar.

Varje förpackning innehåller 7, 14, 28, 30 eller 84 filmdragerade tabletter i blister eller 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1 eller 84 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 36444

2 mg: 36446

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.6.2020