

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prucalopride Holsten 1 mg filmdragerade tabletter.
Prucalopride Holsten 2 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg eller 2 mg prukaloprid (som succinat).

Hjälpämne med känd effekt: Varje 1 mg filmdragerad tablett innehåller 144 mg laktos och varje 2 mg filmdragerad tablett innehåller 159 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

1 mg: vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter präglade "P1" på ena sidan och blank på andra sidan. Tabletternas tjocklek är 4 mm och diametern är 8 mm.

2 mg: ljusröda, runda, bikonvexa tabletter präglade "P2" på ena sidan och blank på andra sidan. Tabletternas tjocklek är 4 mm och diametern är 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Om intag av prukaloprid 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.

Pediatrik population: Prucalopride Holsten 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 iakttas 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 iakttas vid förskrivning av prukaloprid till patienter med dessa tillstånd, särskilt vid användning till patienter med en sjukdomshistoria med arytmier 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

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor 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).

Prukalopride Holsten rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

En humanstudie har visat att prukaloprid utsöndras i bröstmjölk. Terapeutiska doser av Prucalopride Holsten 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 Prucalopride Holsten, bör ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Prucalopride Holsten 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

Prucalopride Holsten 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 prucaloprid oralt till cirka 3 300 patienter med kronisk förstoppning. Av dessa fick över 1 500 patienter den rekommenderade dosen prucaloprid 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 prucaloprid är huvudvärk (17,8 %) och gastrointestinala symtom (buksmärtor (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 prucaloprid		
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 tarmljud
	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 prucaloprid och placebo) under behandling med prucaloprid som med placebo, med undantag av illamående och diarré som förekom mera frekvent under prucaloprid-behandling, men mindre tydligt (skillnad i förekomst mellan prucaloprid och placebo på 1,3 % (illamående) och 3,4 % (diarré)).

Palpitationer rapporterades hos 0,7 % av placebopatienterna, hos 0,9 % av 1 mg prucaloprid-patienterna, hos 0,9 % av 2 mg prucaloprid-patienterna och hos 1,9 % av 4 mg prucaloprid-patienterna. Största delen av patienterna fortsatte att använda prucaloprid. 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

I en studie med friska frivilliga försökspersoner tolererades behandling med prucaloprid väl då det gavs i ett upptitreringsschema upp till 20 mg en gång dagligen (10 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen). En överdosing kan leda till symtom som orsakas av en överdrift av prucaloprids

kända farmakodynamiska effekter och omfattar huvudvärk, illamående och diarré. Specifik behandling finns inte tillgänglig för en överdosering av prucaloprid. Om en överdosering sker bör patienten behandlas symtomatiskt och stödåtgärder insättas vid behov. Kraftig förlust av vätska genom diarré eller kräkning kan kräva korrektion av elektrolytrubbningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Prucaloprid är en dihydrobensofurankarboxamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prucaloprid 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 prucaloprid *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 prucaloprid 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 prucaloprid 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 prucaloprid har bekräftats hos försökspersoner med kronisk förstoppning med hjälp av manometri i en öppen, randomiserad, läsarblindad överkorsningsstudie som undersökte effekterna av prucaloprid 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 prucaloprid 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

Prucaloprids effekt har fastställts i tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, 12 veckors placebokontrollerade studier av patienter med kronisk förstoppning (n=1 279 med prucaloprid, 1 124 kvinnor, 155 män). De studerade prucaloprid-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 prucaloprid (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 prucaloprid mot 21,7 % (vecka 4) och 22,6 % (vecka 12) för placebopatienterna.

Effekten av prucaloprid 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 prucaloprid 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 prucaloprid 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 prucaloprid 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 prucaloprid 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 prucaloprid 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 prucaloprid jämfört med 19,0 % för patienter på placebo ($p < 0,001$ jämfört med placebo).

Dessutom utvärderades prucaloprids 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 prucaloprid-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. prucaloprids säkerhetsprofil överensstämde med den som sågs hos kvinnliga patienter.

Långtidsstudie

Prucaloprids 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 prucaloprid (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 prucaloprids effekt. Prucaloprids säkerhetsprofil i denna 24-veckorsstudie överensstämde med vad som observerades i de tidigare 12-veckorsstudierna.

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

TQT-studie

En ingående QT-studie genomfördes för att utvärdera effekterna av prucaloprid på QT-intervall 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 prucaloprid och placebo vid någondera 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 prucaloprid för pediatrika 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 (polyetylenglykol 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 prucaloprid eller matchande placebo. Barn som vägde >50 kg fick prucaloprid-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 prucaloprid och placebo med responsfrekvenser på 17 % respektive 17,8 % ($p=0,9002$). Prucaloprid tolererades i allmänhet väl. Förekomsten av försökspersoner med minst 1 behandlingsutlöst biverkning var likartad hos gruppen som behandlades med prucaloprid (69,8 %) och gruppen som behandlades med placebo (60,7 %). Totalt sett var säkerhetsprofilen för prucaloprid 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_{dss}) 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 (E 460)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Prucalopride Holsten 1 mg:

Hypromellos (2910,6 mPA·s) (E 464)

Titandioxid (E 171)

Laktosmonohydrat

Makrogol 4000 (E 1521)

Triacetin

Prucalopride Holsten 2 mg:

Hypromellos (2910,6 mPA·s) (E 464)

Titandioxid (E 171)

Laktosmonohydrat

Makrogol 4000 (E 1521)

Triacetin

Röd järnoxid (E 172)

Indigokarmin (E 132)

Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium blister i kartonger innehållande 14, 28 eller 84 filmdragerade tabletter (kalenderförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstr. 31-35
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 62654

2 mg: 62655

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-11-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-05