

 11. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Prucalopride "Holsten", filmovertrukne tabletter 1 mg og 2 mg**

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

32718

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prucalopride "Holsten"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg eller 2 mg prucaloprid (som succinat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 1 mg filmovertrukket tablet indeholder 144 mg lactose og hver 2 mg filmovertrukket tablet indeholder 159 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

1 mg

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med ’P1’ på den ene side og blank på den anden side. Tykkelsen af tabletterne er 4 mm, og diameteren er 8 mm.

2 mg

Lyserøde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med ’P2’ på den ene side og blank på den anden side. Tykkelsen af tabletterne er 4 mm, og diameteren er 9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Prucalopride "Holsten" er indiceret til symptomatisk behandling af kronisk obstipation hos voksne, der ikke opnår tilstrækkelig lindring med laksantia.

**4.2** **Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

2 mg en gang daglig med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen.

På grund af prucaloprids specifikke virkningsmekanisme (stimulering af den fremaddrivende motilitet) forventes en større daglig dosis end 2 mg ikke at øge virkningen.

Hvis indtagelse af prucaloprid en gang daglig ikke er effektivt efter 4 ugers behandling, bør patienten undersøges på ny og fordelen ved fortsat behandling vurderes.

Prucaloprids virkning er blevet klarlagt i dobbeltblindede, placebokontrollerede studier af en varighed på op til 3 måneder. Effekt udover tre måneder er ikke blevet påvist i placebokontrollerede studier (se pkt. 5.1). Ved længerevarende behandling bør fordelen vurderes regelmæssigt.

Specielle populationer

*Ældre personer (> 65 år)*

Start med 1 mg en gang daglig (se pkt. 5.2); om nødvendigt kan dosis øges til 2 mg en gang daglig.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Til patienter med svært nedsat nyrefunktion

(GFR < 30 ml/min/1,73 m2) er dosis 1 mg en gang daglig (se pkt. 4.3 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) skal starte med 1 mg en gang daglig, som om nødvendigt kan øges til 2 mg for at forbedre virkningen, hvis 1 mg dosis er veltolereret (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Prucalopride "Holsten" bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år (se pkt. 5.1).

**Administration**

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

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

- Nedsat nyrefunktion, der kræver dialyse.

- Perforation af eller obstruktion i tarmen som følge af strukturel eller funktionel dysfunktion i tarmvæggen, mekanisk ileus, svær inflammation i tarmen, f.eks. ved Crohns sygdom, colitis ulcerosa og toksisk megakolon/megarektum.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Eliminationen af prucaloprid sker hovedsagligt gennem renal udskillelse (se pkt. 5.2.). En dosis på 1 mg anbefales hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Der bør udvises forsigtighed, når prucaloprid ordineres til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på grund af begrænsede data hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Der er begrænsede oplysninger om prucaloprids sikkerhed og virkning hos patienter med svær og klinisk ustabil sygdom (f.eks. hjerte-kar- eller lungesygdom, neurologiske eller psykiatriske lidelser, kræft eller aids og endokrine sygdomme). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af prucaloprid til patienter med disse sygdomme, især når det anvendes til patienter med arytmier eller iskæmisk hjerte- kar-sygdom i anamnesen.

I tilfælde af svær diarré kan virkningen af orale kontraceptiva reduceres, og anvendelse af en ekstra kontraceptionsmetode anbefales for at forebygge et muligt svigt af det orale kontraceptivum (se oplysninger for det pågældende kontraceptivum vedrørende ordination).

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

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

Prucaloprid har et lavt farmakokinetisk interaktionspotentiale. Det udskilles i omfattende grad uændret i urinen (ca. 60 % af dosis) og *in vitro*-metabolismen er meget langsom.

Prucaloprid hæmmede ikke specifikke CYP-aktiviteter i *in vitro*-studier med humane levermikrosomer ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Selvom prucaloprid kan være et svagt substrat for P-glykoprotein (P-gp), er det ikke en hæmmer af P- gp ved klinisk relevante koncentrationer.

Prucaloprids virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Der blev fundet en 30 % forøgelse af plasmakoncentrationen af erythromycin ved samtidig administration med prucaloprid. Mekanismen for denne interaktion er ikke klarlagt.

Prucaloprid havde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af warfarin, digoxin, alkohol, paroxetin eller orale kontraceptiva.

Andre lægemidlers virkning på prucaloprids farmakokinetik

Ketoconazol (200 mg to gange daglig), der er en potent hæmmer af CYP3A4 og P-gp, øgede den systemiske eksponering for prucaloprid med cirka 40 %. Denne virkning er for lille til at være klinisk relevant.

Interaktioner af samme størrelsesorden kan forventes med andre potente hæmmere af P-gp såsom verapamil, ciclosporin og quinidin.

Terapeutiske doser af probenecid, cimetidin, erytromycin og paroxetin påvirkede ikke prucaloprids farmakokinetik.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med prucaloprid.

Graviditet

Der er en begrænset mængde data fra brugen af prucaloprid hos gravide kvinder. Der er observeret tilfælde af spontan abort i kliniske studier, men da der også er fundet andre risikofaktorer, vides det ikke, om der er sammenhæng med prucaloprid. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår forplantningstoksicitet (herunder graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling) (se pkt. 5.3). Prucalopride "Holsten" anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender kontraception.

Amning

Et humant studie har påvist at prucaloprid udskilles i mælk. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte børn/spædbørn ammet af kvinder, der har taget terapeutiske doser af prucaloprid. Da der ikke foreligger humane data fra kvinder, der aktivt ammer, mens de tager prucaloprid, skal det besluttes, om amning eller behandling med prucaloprid skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer, at der ingen påvirkning er af fertiliteten hos hanner eller hunner.

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

Ikke mærkning.

Prucalopride "Holsten" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da der i kliniske studier er observeret svimmelhed og udmattelse, især på den første behandlingsdag (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en samlet analyse af 17 dobbeltblindede, placebokontrollede studier blev prucaloprid anvendt oralt hos ca. 3.300 patienter med kronisk obstipation. Heraf fik mere end 1.500 patienter prucaloprid i den anbefalede dosis på 2 mg pr. dag, mens cirka 1.360 patienter blev behandlet med 4 mg prucaloprid daglig. De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med 2 mg prucalopride var hovedpine (17,8 %) og symptomer i mave-tarm-kanalen (abdominale smerter (13,7 %), kvalme (13,7 %) og diarré (12,0 %)). Bivirkningerne optrådte især i starten af behandlingen og forsvandt typisk inden for nogle få dage ved fortsat behandling. Andre bivirkninger blev rapporteret lejlighedsvist. Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate i intensitet.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier ved den anbefalede dosis på 2 mg med hyppigheder, som er defineret på følgende måde: 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er baseret på den samlede analyse af 17 dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier.

|  |
| --- |
| **Tabel 1: Bivirkninger ved prucaloprid** |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Nedsat appetit |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | Svimmelhed |
| Ikke almindelig | Tremor, migræne |
| Hjerte | Ikke almindelig | Palpitationer |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Vertigo |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme, diarré, abdominalsmerter |
| Almindelig | Opkastning, dyspepsi, flatulens, unormale tarmlyde |
| Ikke almindelig | Rektal blødning |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Pollakisuri |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Udmattelse |
| Ikke almindelig | Pyreksi, utilpashed |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter første behandlingsdag blev de hyppigste bivirkninger rapporteret med samme hyppighed for både prucaloprid og placebo (højst 1 % forskel mellem prucaloprid og placebo i incidens), bortset fra kvalme og diarré, der stadig optrådte hyppigere under prucaloprid-behandling, men mindre udtalt [forskellene i incidens mellem prucaloprid og placebo var på henholdsvis 1,3 % (kvalme) og 3,4 % (diarré)].

Palpitationer blev rapporteret hos 0,7 % af de placebo-behandlede patienter, hos 0,9 % af de patienter, der blev behandlet med 1 mg prucaloprid, hos 0,9 % af de patienter, der blev behandlet med 2 mg prucaloprid, og hos 1,9 % af de patienter, der blev behandlet med 4 mg prucaloprid. Størstedelen af patienterne fortsatte behandlingen med prucaloprid. Ligesom ved ethvert andet nyt symptom bør patienten drøfte nyopståede palpitationer med deres læge.

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

**4.9 Overdosering**

I en undersøgelse af raske frivillige studiepersoner tolereredes behandling med prucaloprid godt, når det blev givet i en optitreringsplan op til 20 mg en gang daglig (10 gange den anbefalede terapeutiske dosis). Overdosering kan medføre symptomer, der opstår ved en forstærkelse af prucaloprids kendte farmakodynamiske virkning, og som omfatter hovedpine, kvalme og diarré. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering af prucaloprid. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og understøttende foranstaltninger skal iværksættes efter behov. Omfattende væsketab ved diarré eller opkastning kan nødvendiggøre korrektion af elektrolytforstyrrelserne.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre laksantia. ATC-kode: A06AX05.

Virkningsmekanisme

Prucaloprid er et dihydrobenzofurancarboxamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prucaloprid er en selektiv, højaffinitets-serotonin (5-HT4)-receptoragonist, hvilket sandsynligvis forklarer stoffets prokinetiske virkning. Der er i in vitro-studier kun fundet affinitet for andre receptorer ved koncentrationer, der var mere end 150 gange højere end dets 5-HT4-receptoraffinitet. Ved doser over 5 mg/kg in vivo hos rotter (svarende til 30-70 gange højere eller mere end den kliniske eksponering) inducerede prucaloprid hyperprolaktinæmi som følge af en antagonistisk handling ved D2-receptoren.

Hos hunde ændrer prucaloprid tarmmotilitetsmønstrene via stimulering af 5-HT4-receptoren: Det stimulerer proksimal tarmmotilitet, forstærker gastroduodenal motilitet og accelererer forsinket gastrisk tømning. Ydermere inducerer prucaloprid kæmpestore migrerende kontraktioner. De svarer til massebevægelserne i tyktarmen hos mennesker og udgør den væsentligste fremdrivende kraft ved defækation. I hunde var de observerede virkninger i mave-tarm-kanalen følsomme over for blokade med selektive 5-HT4-receptorantagonister, hvilket viser, at de observerede virkninger sker via selektiv virkning på 5-HT4-receptorerne.

Disse farmakodynamiske virkninger af prucaloprid er bekræftet hos patienter med kronisk obstipation ved brug af manometri i et åbent, randomiseret, læserblindet overkrydsningsstudie, hvor man undersøgte effekten af 2 mg prucaloprid og et osmotisk afføringsmiddel på tarmmotiliteten defineret som antallet af kraftige propagerende kontraktioner i colon (HAPC'er, også kaldet kraftige migrerende kontraktioner). Sammenlignet med behandling med osmotisk virkende laksantia øgede prokinetisk stimulation med prucaloprid tarmmotiliteten målt ved antallet af HAPC'er i de første 12 timer efter indtagelse af studielægemidlet. Den kliniske betydning eller fordel ved denne virkningsmekanisme sammenholdt med andre afføringsmidler er ikke undersøgt.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Voksne*

Prucaloprids virkning blev påvist i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier af 12 ugers varighed hos studiepersoner med kronisk obstipation (n = 1.279 på prucaloprid; 1.124 kvinder og 155 mænd). De prucaloprid-doser, der blev undersøgt i hver af disse tre studier, omfattede 2 mg og 4 mg en gang daglig. Det primære effektmål var andelen (%) af studiepersoner, der nåede normalisering af afføringen defineret som gennemsnitligt mindst tre spontane, fuldstændige afføringer (SCBM) pr. uge over den 12-ugers behandlingsperiode.

Andelen af kvindelige patienter, hvor laksantia ikke giver tilstrækkelig lindring, som opnåede i gennemsnit ≥ 3 SCBM pr. uge, var 31,0 % (uge 4) og 24,7 % (uge 12) ved behandling med den anbefalede dosis på 2 mg prucaloprid (n=458) *vs.* 8,6 % (uge 4) og 9,2 % (uge 12) i placebogruppen. En klinisk relevant forbedring på ≥ 1 SCBM pr. uge, det vigtigste sekundære endepunkt, blev opnået hos 51,0 % (uge 4) og 44,2 % (uge 12) af patienterne behandlet med 2 mg prucaloprid *vs.* 21,7 % (uge 4) og 22,6 % (uge 12) af placebopatienterne.

Det blev vist, at prucaloprids virkning på spontane afføringer (spontaneous bowel movements, SBM) også var statistisk superior i forhold til placebo hos den andel af patienterne, der havde en stigning på ≥1 SBM/uge over den 12-ugers behandlingsperiode. Ved uge 12 havde 68,3 % af patienterne i behandling med 2 mg prucaloprid en gennemsnitlig stigning på ≥1 SBM/uge *vs.* 37,0 % af placebopatienterne (p<0,001 *vs.* placebo).

I alle tre studier medførte behandling med prucaloprid også signifikante forbedringer i et valideret og sygdomsspecifikt sæt af symptommålinger (PAC-SYM), herunder abdominale (oppustethed, mavebesvær, smerter og kramper), afføringsrelaterede (ufuldstændige afføringer, falsk alarm, forcering, for hårde, for små) og rektale symptomer (smertefulde afføringer, brændende fornemmelse, blødning/fissurer), vurderet i uge 4 og 12. Ved uge 4 var andelen af patienter med en forbedring på ≥1 *vs.* baseline i PAC-SYM-delskalaerne for abdominal-, afførings- og rektalsymptomer hhv. 41,3 %, 41,6 % og 31,3 % hos patienter i behandling med 2 mg prucaloprid, sammenlignet med hhv. 26,9 %, 24,4 % og 22,9 % hos patienter på placebo. Tilsvarende resultater blev observeret ved uge 12: hhv. 43,4 %, 42,9 % og 31,7 % hos patienter i behandling med 2 mg prucaloprid *vs.* hhv. 26,9 %, 27,2 % og 23,4 % hos patienter på placebo (p<0,001 *vs.* placebo).

Der sås også en signifikant fordel på en række målepunkter for livskvalitet såsom grad af tilfredshed med behandlingen og afføringsvaner, fysisk og psykisk ubehag, bekymringer og betænkeligheder, ved vurderingstidspunktet i både uge 4 og uge 12. Ved uge 4 var andelen af patienter med en forbedring på ≥1 *vs.* baseline i delskalaerne for *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*-tilfredshed (PAC- QOL) 47,7 % hos patienter i behandling med 2 mg prucaloprid, sammenlignet med 20,2 % hos patienter på placebo. Tilsvarende resultater blev observeret ved uge 12: 46,9 % hos patienter i behandling med 2 mg prucaloprid *vs.* 19,0 % hos patienter på placebo (p<0,001 *vs.* placebo).

Derudover blev prucaloprids virkning, sikkerhed og tolerabilitet hos mandlige patienter med kronisk obstipation vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 12-ugers multicenterstudie (N = 370). Studiets primære endepunkt blev opfyldt: En statistisk signifikant højere andel af patienterne i prucaloprid-gruppen (37,9 %) havde gennemsnitligt ≥ 3 SCBM'er/uge sammenholdt med patienterne i placebo-gruppen (17,7 %) (p < 0,0001) i den dobbeltblindede behandlingsperiode på 12 uger. Prucaloprids sikkerhedsprofil var den samme som hos kvindelige patienter.

*Længerevarende studie*

Prucaloprids virkning og sikkerhed hos patienter (i alderen ≥18) med kronisk forstoppelse blev undersøgt i et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (N=361). Andelen af patienter med gennemsnitligt ≥3 spontane, fuldstændige afføringer (SCBM) om ugen (dvs. respondenter) i den 24-ugers dobbeltblindede behandlingsfase var ikke statistisk forskellig (p=0,367) mellem prucaloprid-gruppen (25,1 %) og placebogruppen (20,7 %). Forskellen i den gennemsnitlige hyppighed på ≥3 SCBM’er om ugen mellem behandlingsgrupperne var ikke statistisk signifikant i uge 1-12. Dette stemmer ikke overens med de 5 andre 12-ugers randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier, der påviste effekt på dette tidspunkt hos voksne patienter.

Studiet anses derfor for at være inkonklusivt for så vidt angår effekten. De samlede data, herunder de andre 12-ugers dobbeltblindede, placebokontrollerede studier, understøtter imidlertid effekten af prucaloprid. Sikkerhedsprofilen for prucaloprid i dette 24-ugers studie stemte overens med det, der er observeret i de tidligere 12-ugers studier.

Det er også påvist, at prucaloprid ikke forårsager rebound-hændelser og heller ikke inducerer afhængighed.

*Grundigt QT-studie*

Et grundigt QT-studie blev gennemført for at evaluere virkningen af prucaloprid på QT-intervallet ved terapeutiske (2 mg) og supraterapeutiske (10 mg) doser og sammenlignet med virkningen af placebo og en positiv kontrol. Undersøgelsen viste ingen signifikante forskelle mellem prucaloprid og placebo for nogen af doserne på grundlag af gennemsnitlige QT-målinger og analyse af afvigende værdier.

Resultaterne af to placebokontrollerede QT-studier blev dermed bekræftet. I dobbeltblindede kliniske studier var incidensen af QT-relaterede bivirkninger og ventrikulære arytmier lav og sammenlignelig med placebo.

Pædiatrisk population

Prucaloprids virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 18 år) med funktionel obstipation blev undersøgt i et 8 ugers, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (N = 213) efterfulgt af et 16-ugers åbent komparatorkontrolleret (polyethylenglycol 4000) studie på op til 24 uger (N = 197). Den administrerede startdosis var 0,04 mg/kg/dag, der blev titreret til mellem 0,02 og 0,06 mg/kg/dag (til maksimalt 2 mg daglig), til børn med en vægt på ≤ 50 kg og blev givet som en oral opløsning af prucaloprid eller tilsvarende placebo. Børn med en vægt på > 50 kg fik prucaloprid-tabletter 2 mg/dag eller tilsvarende placebo.

Behandlingsrespons blev defineret som gennemsnitligt ≥ 3 spontane afføringer (SBM) om ugen og et gennemsnitligt antal episoder med fækal inkontinens på ≤ 1 pr. 2 uger. Resultaterne af studiet viste ingen forskel i effekten mellem prucaloprid og placebo med responsrater på henholdsvis 17 % og 17,8 % (p= 0,9002). Prucaloprid blev generelt tolereret godt. Forekomsten af patienter med mindst 1 bivirkning, der var opstået som følge af behandlingen (*treatment-emergent adverse event*, TEAE), var ens i prucaloprid-gruppen (69,8 %) og placebogruppen (60,7 %). Sikkerhedsprofilen for prucaloprid hos børn var overordnet den samme som hos voksne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Prucaloprid absorberes hurtigt; efter en enkelt oral dosis på 2 mg hos raske forsøgspersoner blev Cmax nået i løbet af 2-3 timer. Den absolutte orale biotilgængelighed er > 90 %. Samtidig indtagelse af føde påvirker ikke prucaloprids orale biotilgængelighed.

Fordeling

Prucaloprid distribueres ekstensivt og har et *steady state*-fordelingsvolumen (Vdss) på 567 liter. Prucaloprids plasmaproteinbinding er cirka 30 %.

Biotransformation

Den væsentligste elimination af prucaloprid sker ikke ved metabolisme. *In vitro*-studier har vist, at den humane levermetabolisme er meget langsom, og der findes kun små mængder metabolitter. I en undersøgelse med oral dosering af radioaktivt mærket prucaloprid hos mennesker blev der fundet små mængder af syv metabolitter i urin og fæces. Den kvantitativt vigtigste metabolit i ekskreterne, R107504, tegnede sig for 3,2 % og 3,1 % af dosen i henholdsvis urin og fæces. Andre metabolitter, der blev identificeret og kvantificeret i urin og fæces, var R084536 (dannet ved N-dealkylering), der tegnede sig for 3 % af dosen, og hydroxylerings- (3 % af dosen) og N-oxidationsprodukter (2 % af dosen). Uomdannet aktivt stof udgjorde cirka 92-94 % af den totale radioaktivitet i plasma. R107504, R084536 og R104065 (dannet ved O-demethylering) blev identificeret som mindre væsentlige metabolitter i plasma.

Elimination

En stor del af det aktive stof udskilles uomdannet (60-65 % af den indgivne dosis i urin og cirka 5 % i fæces). Renal udskillelse af uomdannet prucaloprid sker ved både passiv filtration og aktiv sekretion. Plasmaclearance af prucaloprid er i gennemsnit 317 ml/min. Den terminale halveringstid for stoffet er cirka en dag. Steady state nås inden for tre til fire dage. Ved behandling en gang daglig med 2 mg prucaloprid fluktuerede steady state-plasmakoncentrationerne mellem 2,5 ng/ml og 7 ng/ml som henholdsvis laveste og højeste værdi. Akkumulationsratioen efter en gang daglig dosering varierede fra 1,9 til 2,3. Prucaloprids farmakokinetik er dosisproportional inden for og over det terapeutiske interval (testet op til 20 mg). Prucaloprid en gang daglig har under forlænget behandling udvist tidsuafhængig kinetik.

Særlige populationer

*Populationsfarmakokinetik*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den tilsyneladende totale clearance af prucaloprid korrelerede med kreatininclearance, men at alder, kropsvægt, køn og race ingen indflydelse havde.

*Ældre personer*

Efter dosering med 1 mg en gang daglig var maksimumplasmakoncentrationen af og AUC for prucaloprid 26 % til 28 % højere hos ældre personer end hos unge voksne. Denne virkning kan tilskrives nedsat nyrefunktion hos ældre personer.

*Nedsat nyrefunktion*

Sammenlignet med studiepersoner med normal nyrefunktion var plasmakoncentrationerne af prucaloprid efter en enkelt 2 mg dosis i gennemsnit henholdsvis 25 % og 51 % højere hos studiepersoner med let nedsat (ClCR 50-79 ml/min) og moderat nedsat (ClCR 25-49 ml/min) nyrefunktion. Hos studiepersoner med svært nedsat nyrefunktion (ClCR ≤ 24 ml/min) var plasmakoncentrationerne 2,3 gange niveauet hos raske studiepersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Ikke-renal elimination bidrager til cirka 35 % af den totale elimination. I et lille farmakokinetisk studie var Cmax og AUC for prucaloprid i gennemsnit 10-20 % højere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev gennemført en udvidet række af sikkerhedsfarmakologiske studier. De fokuserede især på kardiovaskulære parametre, men viste ingen relevante ændringer i hæmodynamiske og ekg-afledte parametre (QTc). Undtagelsen herfra var en beskeden stigning i hjerterytme og blodtryk observeret hos bedøvede svin efter intravenøs administration og en stigning i blodtryk hos hunde ved bevidsthed efter intravenøs administration af en bolus-dosis, hvilket ikke sås hverken hos bedøvede hunde eller efter oral administration hos hunde, der nåede lignende plasmaniveauer. Et toksicitetsstudie med subkutan administration hos nyfødte/unge med en alder på 7-55 dage medførte et NOAEL (*no observed adverse effect level*) på 10 mg/kg/dag. AUC0-24h eksponeringsratioerne ved NOAEL *vs.* menneskebørn (behandlet med cirka 0,04 mg/kg daglig) var mellem 21 og 71, hvilket giver en tilstrækkelig sikkerhedsmargen for den kliniske dosis.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Kolloid silica (E551)

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

*Prucalopride "Holsten" 1 mg*

Hypromellose (2910,6 mPA s) (E464)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Macrogol 4000 (E1521)

Triacetin

*Prucalopride "Holsten" 2 mg*

Hypromellose (2910,6 mPA s) (E464)

Titandioxid (E171)

Lactosemonohydrat

Macrogol 4000 (E1521)

Triacetin

Jernoxid, rød (E172)

Indigocarmin aluminium lake (E 132)

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium perforeret enkeltdosisblister indeholdende 7 tabletter.

Pakningsstørrelser: 14, 28 og 84 filmovertrukne tabletter (kalendermærket).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Holsten Pharma GmbH

Hahnstrasse 31-35, Niederrad

60528 Frankfurt Am Main, Hassia

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

1 mg: 66915

2 mg. 66916

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. marts 2024