

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prucalopride Orifarm 1 mg filmdrasjerte tabletter
Prucalopride Orifarm 2 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder prukalopridsuksinat tilsvarende 1 mg eller 2 mg prukaloprid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 78 mg eller 155 mg laktose (som monohydrat) i henholdsvis 1 mg og 2 mg tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

1 mg: Hvit til off-white, rund, filmdrasjert tablett på 6 mm, merket med "C" på den ene siden og "11" på den andre siden.

2 mg: Rosa, rund, filmdrasjert tablett på 8 mm, merket med "C" på den ene siden og "12" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Prucalopride Orifarm er indisert for symptomatisk behandling av kronisk forstoppelse hos voksne der laksativer ikke gir tilstrekkelig lindring.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne: 2 mg én gang daglig, med eller uten mat, når som helst på dagen.

På grunn av den spesifikke virkningsmekanismen til prukaloprid (stimulering av propulsiv motilitet), forventes det ikke at overskridelse av den daglige dosen på 2 mg vil øke effekten.

Hvis inntaket av prukaloprid én gang daglig ikke er effektivt etter 4 ukers behandling, bør pasienten undersøkes på nytt, og fordelene ved fortsatt behandling bør vurderes på nytt.

Effekten av prukaloprid er påvist ved dobbeltblindede, placebokontrollerte studier på opptil 3 måneder. Effekt er ikke påvist utover tre måneder i placebokontrollerte studier (se pkt. 5.1). Ved langvarig behandling bør fordelene revurderes med jevne mellomrom.

Spesielle populasjoner

Eldre (>65 år): Begynn med 1 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Om nødvendig kan dosen økes til 2 mg én gang daglig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon: Dosen for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) er 1 mg én gang daglig (se pkt. 4.3 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) starter med 1 mg én gang daglig som ved behov, og dersom 1 mg tolereres godt, kan økes til 2 mg for å bedre effekten (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon: Prucalopride Orifarm skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1.
- Nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse.
- Tarmperforasjon eller obstruksjon på grunn av strukturell eller funksjonell lidelse i tarmveggen, obstruktiv ileus, alvorlig betennelsestilstand i tarmkanalen, som Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og toksisk megakolon/megarektum.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Utskilling via nyrene er hovedeliminasjonsvei for prukaloprid (se pkt. 5.2). En dose på 1 mg anbefales hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av prukaloprid til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) da det foreligger begrensede data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Det er begrenset informasjon om sikkerhet og effekt av prukaloprid ved bruk hos pasienter med alvorlig og klinisk ustabil samtidig sykdom (f.eks. kardiovaskulær sykdom eller lungesykdom, nevrologiske eller psykiatriske lidelser, kreft eller AIDS og andre endokrine lidelser). En bør utvise forsiktighet når en forskriver prukaloprid til pasienter med disse lidelsene, spesielt ved bruk hos pasienter med tidligere arytmier eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Ved kraftig diaré kan effekten av p-piller reduseres, og det anbefales å bruke en ekstra prevensjonsmetode for å forhindre mulig svikt i effekten til p-pillen (se forskrivningsinformasjonen for p-pillen).

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Prukaloprid har et lavt farmakokinetisk interaksjonspotensiale. Det utskilles i utstrakt grad uendret i urin (ca. 60 % av dosen) og metabolismen *in vitro* er svært langsom.

Prukaloprid hemmer ikke spesifikke CYP450-aktiviteter i *in vitro*-studier i humane levermikrosomer ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Selv om prukaloprid kan være et svakt substrat for P-glykoprotein (P-gp), er det ikke en hemmer av P-gp i klinisk relevante konsentrasjoner.

Effekter av prukaloprid på farmakokinetikken til andre legemidler

En 30 % økning i plasmakonsentrasjoner av erytromycin ble påvist under samtidig administrasjon av prukaloprid. Mekanismen for denne interaksjonen er ikke klar.

Prukaloprid hadde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til warfarin, digoksin, alkohol, og paroksetin eller perorale kontraseptiva.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til prukaloprid

Ketokonazol (200 mg to ganger daglig), en potent hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte den systemiske eksponeringen for prukaloprid med omtrent 40 %. Denne effekten er for liten til å være klinisk relevant. Interaksjoner av lignende størrelsesorden kan forventes for andre potente hemmere av P-gp, som verapamil, ciklosporin A og kinidin.

Terapeutiske doser av probenecid, cimetidin, erytromycin og paroksetin påvirket ikke farmakokinetikken til prukaloprid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling med prukaloprid.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av prukaloprid hos gravide kvinner. Tilfeller av spontanabort er observert i kliniske studier, selv om forbindelsen med prukaloprid er ukjent på grunn av tilstedeværelse av andre risikofaktorer. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (inkludert svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling) (se pkt. 5.3). Prukaloprid er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

En klinisk studie har vist at prukaloprid utskilles i morsmelk hos mennesker. I terapeutiske doser forventes imidlertid ingen effekter av prukaloprid på nyfødte/spedbarn som ammes. Det foreligger ingen data fra kvinner som ammet mens de brukte prukaloprid. Tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med prukaloprid skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Dyrestudier antyder at fertilitet hos menn eller kvinner ikke påvirkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prukaloprid kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, ettersom det er meldt om svimmelhet og fatigue i kliniske studier, særlig i løpet av den første behandlingsdagen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en integrert analyse av 17 dobbeltblinde placebokontrollerte studier ble prukaloprid gitt oralt til omtrent 3300 pasienter med kronisk forstoppelse. Av disse fikk mer enn 1500 pasienter prukaloprid i anbefalt dose på 2 mg per dag, mens omtrent 1360 pasienter ble behandlet med 4 mg prukaloprid daglig. De hyppigste rapporterte bivirkningene forbundet med behandling med prukaloprid 2 mg er hodepine (17,8 %) og gastrointestinale symptomer (abdominale smerter (13,7 %), kvalme (13,7 %) og diaré (12,0 %)). Bivirkningene oppstår hovedsakelig i begynnelsen av behandlingen, og forsvinner vanligvis i løpet av et par dager med kontinuerlig behandling. Det er også rapportert om andre, mindre hyppige bivirkninger. Hoveddelen av bivirkningene hadde lett til moderat intensitet.

Bivirkningstabell

Det ble rapportert om følgende bivirkninger i kontrollerte, kliniske studier ved anbefalt dose på 2 mg, med frekvenser tilsvarende: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), samt ikke kjent (kan

ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene beregnes med utgangspunkt i de integrerte analysene av 17 dobbeltblinde, placebokontrollerte, kliniske studier.

Tabell 1: Bivirkninger i forbindelse med prukaloprid

Organklasser	Insidenskategori	Bivirkning
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert matlyst
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Tremor, migrene
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré, abdominale smerter
	Vanlige	Oppkast, dyspepsi, flatulens, unormale tarmlyder
	Mindre vanlige	Rektal blødning
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Pollakiuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
	Mindre vanlige	Pyreksi, uvelhet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter første behandlingsdag ble de vanligste bivirkningene rapportert med lignende frekvenser (forekomst ikke mer enn 1 % differanse mellom prukaloprid og placebo) ved prukalopridbehandling og placebo, med unntak av kvalme og diaré, som fremdeles oppsto oftere ved prukalopridbehandling, men mindre uttalt (differanser i forekomst mellom prukaloprid og placebo på henholdsvis 1,3 % og 3,4 %).

Palpitasjoner ble rapportert hos 0,7 % av placebopasientene, 0,9 % av pasientene som fikk 1 mg prukaloprid, 0,9 % av pasientene som fikk 2 mg prukaloprid og 1,9 % av pasientene som fikk 4 mg prukaloprid. Hoveddelen av pasientene fortsatte å bruke prukaloprid. Som for alle nye symptomer bør pasientene diskutere ny forekomst av palpitasjoner med legen sin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I en studie hos friske forsøkspersoner var behandling med prukaloprid godt tolerert da det ble gitt i et opptitreringsregime på opptil 20 mg én gang daglig (10 ganger anbefalt terapeutisk dose). En overdosering kan føre til symptomer som følger av en økning av prukaloprids kjente

farmakodynamiske effekter, og omfatte hodepine, kvalme og diaré. Spesifikk behandling er ikke tilgjengelig ved overdosering av prukaloprid. Dersom overdosering skulle forekomme, må pasienten behandles symptomatisk, og støttende tiltak igangsettes som nødvendig. Omfattende væsketap ved diaré eller oppkast kan kreve korreksjon av elektrolyttforstyrrelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot forstoppelse, ATC-kode: A06AX05.

Virkningsmekanisme

Prukaloprid er et dihydrobenzofurankarboksamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prukaloprid er en selektiv serotoninreseptoragonist med høy affinitet (5-HT₄), noe som trolig forklarer dets prokinetiske effekter. *In vitro* ble affinitet til andre reseptorer bare påvist ved konsentrasjoner som er minst 150 ganger høyere enn dets 5-HT₄-reseptoraffinitet. Hos rotter fremmet prukaloprid *in vivo*, ved doser over 5 mg/kg (ved og over 30–70 ganger klinisk eksponering), hyperprolaktinemi forårsaket av en antagonistisk virkning på D2-reseptoren.

Hos hunder endrer prukaloprid motilitetsmønstre i kolon via serotonin 5-HT₄-reseptorstimulering: Det stimulerer proksimal kolonmotilitet, fremmer gastroduodenal motilitet og akselererer forsinket ventrikkeltømming. I tillegg fremmes store migrasjonskontraksjoner av prukaloprid. Disse tilsvarer kolonmassebevegelsene hos mennesker og fungerer som hoveddrivkraften ved defekasjon. Hos hunder er effektene som observeres i mage/tarm-kanalen, følsomme for blokade med selektive 5-HT₄-reseptorangonister, noe som illustrerer at de observerte effektene utøves via selektiv virkning på 5-HT₄-reseptorer.

Disse farmakodynamiske egenskapene til prukaloprid er blitt bekreftet hos forsøkspersoner med kronisk forstoppelse ved hjelp av manometri i en åpen, randomisert, avleserblindet, cross-overstudie som undersøkte effekten av prukaloprid 2 mg og et osmotisk laksermiddel på tarmens motilitet, beregnet som antall bølgekontraksjoner med stor amplitude («high-amplitude propagating contractions», HAPC, også kalt massebevegelser). Sammenlignet med en forstoppelsesbehandling som virker ved hjelp av osmotisk effekt øker prukaloprids prokinetiske stimulering tarmens motilitet målt ved antall massebevegelser i de første 12 timene etter inntak av studielegemidlet. Den kliniske relevansen eller fordelene av denne virkningsmekanismen sammenlignet med andre laksantia er ikke blitt undersøkt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne pasienter

Effekten til prukaloprid ble påvist ved tre randomiserte, dobbeltblindede, 12-ukers, placebokontrollerte multisenterstudier hos personer med kronisk forstoppelse (n = 1279 på prukaloprid, 1124 kvinner, 155 menn). Prukaloprid -dosene som ble studert ved hver av disse tre studiene, omfattet 2 mg og 4 mg én gang daglig. Det primære effektendepunktet var andelen (%) av personer som oppnådde normalisering av tarmfunksjonen, definert som et gjennomsnitt på tre eller flere spontane, komplette avføringer (SCBM – Spontaneous, Complete Bowel Movements) per uke i løpet av behandlingsperioden på 12 uker.

Andelen kvinnelige pasienter der laksativer ikke gir adekvat lindring, behandlet med den anbefalte dosen av 2 mg prukaloprid (n=458) og som nådde et gjennomsnitt på ≥ 3 SCBM pr. uke, var 31,0 % (uke 4) og 24,7 % (uke 12), kontra 8,6 % (uke 4) og 9,2 % (uke 12) i placebogrupper. En klinisk signifikant forbedring på ≥ 1 SCBM pr. uke, det viktigste sekundære endepunktet for effekt, ble oppnådd hos 51,0 % (uke 4) og 44,2 % (uke 12) behandlet med 2 mg prukaloprid, kontra 21,7 % (uke 4) og 22,6 % (uke 12) for placebopasienter.

Effekten av prukaloprid på spontane avføringer (SBM – spontaneous bowel movements) viste seg også å være statistisk overlegen placebo med hensyn til andelen av pasienter som hadde en økning på ≥ 1 SBM/uke i løpet av behandlingsperioden på 12 uker. I uke 12 hadde 68,3 % av pasientene behandlet med 2 mg prukaloprid en gjennomsnittlig økning på ≥ 1 SBM/uke kontra 37,0 % av placebopasientene ($p < 0,001$ kontra placebo).

I alle tre studiene førte også behandling med prukaloprid til signifikante forbedringer i et validert og sykdomsspesifikt sett med symptommålinger (PAC-SYM), inkludert symptomer forbundet med abdomen (oppblåsthet, ubehag, smerter og kramper), avføring (ufullstendig avføring, falsk alarm, trykking, for hard, for lite) og rektum (smertefull avføring, svie, blødninger/rifter), vurdert i uke 4 og uke 12. I uke 4 var andelen av pasienter med en forbedring på ≥ 1 kontra baseline i PAC-SYM symptomer forbundet med abdomen, avføring og rektum, henholdsvis 41,3 %, 41,6 % og 31,3 % hos pasienter behandlet med prukaloprid 2 mg sammenlignet med 26,9 %, 24,4 % og 22,9 % hos pasienter på placebo. Tilsvarende resultater ble observert i uke 12: henholdsvis 43,4 %, 42,9 % og 31,7 % hos pasienter som fikk 2 mg prukaloprid kontra 26,9 %, 27,2 % og 23,4 % hos placebopasienter ($p < 0,001$ kontra placebo).

En signifikant fordel i en rekke livskvalitetsmålinger, som grad av tilfredshet med behandlingen og med tarmfunksjonen, fysisk og psykososialt ubehag og bekymringer og problemer, ble også observert ved tidspunktet for både 4- og 12-ukersvurderingen. I uke 4 var andelen av pasienter med en forbedring på ≥ 1 kontra baseline i livskvalitetsvurderingen PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale) 47,7 % hos pasienter behandlet med prukaloprid 2 mg sammenlignet med 20,2 % hos pasienter på placebo. Tilsvarende resultater ble observert i uke 12: 46,9 % hos pasienter som fikk 2 mg prukaloprid kontra 19,0 % hos placebopasienter ($p < 0,001$ kontra placebo).

I tillegg ble effekt og sikkerhet av prukaloprid vurdert hos mannlige pasienter med kronisk forstoppelse i en 12-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (N=370). Studiens primære endepunkt ble nådd: en statistisk signifikant høyere andel forsøkspersoner i prukaloprid-gruppen (37,9 %) hadde et gjennomsnitt på ≥ 3 SCMB/uke sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (17,7 %) ($p < 0,001$) i løpet av den 12 ukers dobbeltblinde behandlingsperioden. Prukaloпрids sikkerhetsprofil var konsistent med den hos kvinnelige pasienter.

Langtidsstudie

Effekt og sikkerhet av prukaloprid hos pasienter (≥ 18 år) med kronisk forstoppelse ble evaluert ved en 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (N=361). Andelen pasienter med en gjennomsnittlig ukentlig frekvens på ≥ 3 spontane, fullstendige avføringer (SCBMs) (dvs. respondere) gjennom den dobbeltblinde behandlingsfasen på 24 uker, var ikke statistisk forskjellig ($p=0,367$) mellom behandlingsgruppene som fikk prukaloprid (25,1 %) og placebo (20,7 %). Forskjellen mellom behandlingsgruppene i gjennomsnittlig ukentlig frekvens på ≥ 3 SCBMs var ikke statistisk signifikant gjennom uke 1–12, noe som ikke er konsistent med de 5 andre randomiserte, dobbeltblinde, 12-ukers placebokontrollerte multisenterstudiene som påviste effekt på dette tidspunktet hos voksne pasienter. Studien anses derfor for ikke å være konkluderende med tanke på effekt. De samlede dataene, inkludert de andre dobbeltblinde placebokontrollerte 12-ukersstudiene, støtter effekten av prukaloprid. Sikkerhetsprofilen til prukaloprid i denne 24-ukersstudien var konsistent med det som er registrert i de tidligere 12-ukersstudiene.

Prukaloprid har vist seg å ikke forårsake tilbakefallsfenomen eller fremkalle avhengighet.

Grundig QT-studie

Det ble utført en grundig QT-studie for å evaluere effektene av prukaloprid på QT-intervallet ved terapeutiske (2 mg) og supraterapeutiske doser (10 mg) og sammenlignet med effektene av placebo og en positiv kontrollgruppe. Denne studien viste ikke signifikante forskjeller mellom prukaloprid og placebo ved noen av dosene, basert på gjennomsnittlige QT-målinger og analyse av slengere. Dette bekreftet resultatene av to placebokontrollerte QT-studier. Ved dobbeltblindede, kliniske studier var forekomsten av QT-relaterte bivirkninger og ventrikkellarytmi lav og sammenlignbar med placebo.

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av prukaloprid hos pediatriske pasienter (mellom 6 måneder og 18 år) med funksjonell forstoppelse ble evaluert ved en 8-ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie (N = 213), etterfulgt av en 16-ukers åpen komparatorkontrollert (polyetylenglykol 4000) studie i opptil 24 uker (N = 197). Administrert startdose var 0,04 mg/kg/dag, titrert mellom 0,02 og 0,06 mg/kg/dag (opptil maksimalt 2 mg daglig) for barn som veide ≤ 50 kg, gitt som mikstur, oppløsning av prukaloprid eller tilsvarende placebo. Barn som veide > 50 kg, fikk 2 mg/dag prukaloprid-tabletter eller tilsvarende placebo.

Respons på behandlingen ble definert som et gjennomsnitt på ≥ 3 spontane avføringer (SBMs) per uke og et gjennomsnittlig antall avføringsinkontinensepisoder på ≤ 1 per 2 uker. Resultatene av studien viste ingen effektforskjell mellom prukaloprid og placebo, med responsfrekvenser på henholdsvis 17 % og 17,8 % (P = 0,9002). Prukalo-
prid ble generelt godt tolerert. Forekomsten av forsøkspersoner med minst 1 behandlingstrengende bivirkning (TEAE) var tilsvarende mellom gruppen som fikk prukaloprid behandling (69,8 %) og gruppen som ble behandlet med placebo (60,7 %). Generelt sett var sikkerhetsprofilen til prukaloprid hos barn den samme som hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Prukalo-
prid absorberes raskt, etter en oral enkeltdose på 2 mg hos friske personer ble C_{max} oppnådd innen 2–3 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet er > 90 %. Samtidig inntak av mat påvirker ikke den orale biotilgjengeligheten til prukaloprid.

Distribusjon

Prukalo-
prid distribueres omfattende, og har et steady-state distribusjonsvolum (V_{dss}) på 567 liter. Plasmaproteinbindingen av prukaloprid er omtrent 30 %.

Biotransformasjon

Metabolisme er ikke hovedeliminasjonsvei for prukaloprid. *In vitro* er levermetabolisme hos mennesker svært langsom og kun mindre mengder metabolitter kan finnes. Ved en oraldosestudie med radiomerket prukaloprid hos mennesker, ble en liten mengde av sju metabolitter gjenfunnet i urin og feces. Metabolitten som er kvantitativt viktigst i ekskret, R107504, utgjorde 3,2 % og 3,1 % av dosen i henholdsvis urin og feces. Andre metabolitter som ble funnet og kvantifisert i urin og feces var R084536 (dannet ved N-dealkylering), som utgjorde 3 % av dosen og produkter av hydroksylering (3 % av dosen) og N-oksydering (2 % av dosen). Uendret virkestoff utgjorde omtrent 92-94 % av den totale radioaktiviteten i plasma. R107504, R084536 og R104065 (som dannes ved O-demetylering) ble identifisert som mindre plasmametabolitter.

Eliminasjon

En stor andel av virkestoffet skilles ut uendret (60-65 % av den administrerte dosen i urinen og omtrent 5 % i feces). Utskilling via nyrene av uendret prukaloprid omfatter både passiv filtrering og aktiv sekresjon. Plasmaclearance av prukaloprid er i gjennomsnitt 317 ml/minutt. Terminal halveringstid er omtrent én dag. Steady state nås innen tre til fire dager. Ved behandling med 2 mg prukaloprid én gang daglig, svinger steady state-plasmakonsentrasjonen mellom minimums- og toppverdi på henholdsvis 2,5 og 7 ng/ml. Akkumulasjonsforholdet etter dosering én gang daglig var i området 1,9 til 2,3. Farmakokinetikken til prukaloprid er doseproporsjonal innenfor og utover det terapeutiske området (testet opptil 20 mg). Prukalo-
prid én gang daglig viser tidsuavhengig kinetikk ved langtidsbehandling.

Spesielle populasjoner

Populasjonsfarmakokinetikk

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at tilsynelatende total clearance av prukaloprid sto i forhold til kreatininclearance, men at alder, kroppsvekt, kjønn eller rase ikke hadde noen innvirkning.

Eldre

Etter dosering én gang daglig med 1 mg var maksimal plasmakonsentrasjon og AUC for prukaloprid hos eldre forsøkspersoner 26 % til 28 % høyere enn hos unge voksne. Denne effekten kan skyldes redusert nyrefunksjon hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonen av prukaloprid etter én enkeltdose på 2 mg i gjennomsnitt 25 % og 51 % høyere enn hos forsøkspersoner med henholdsvis lett (Cl_{CR} 50–79 ml/minutt) og moderat (Cl_{CR} 25–49 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/minutt) var plasmakonsentrasjonen 2,3 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ikke-renal eliminasjon utgjør omtrent 35 % av den totale eliminasjonen. I en liten farmakokinetikkstudie var C_{max} og AUC for prukaloprid gjennomsnittlig 10-20 % høyere hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet. En utvidet serie av sikkerhetsfarmakologistudier med spesiell vekt på kardiovaskulære parametere viste ingen relevante endringer i hemodynamiske og EKG-avledede parametere (QTc) med unntak av en beskjeden økning i puls og blodtrykk som ble observert hos anesteserte griser etter intravenøs administrasjon og en økning i blodtrykk hos våkne hunder etter intravenøs bolusadministrasjon, som ikke ble observert verken hos anesteserte hunder eller etter oral administrasjon hos hunder som oppnådde tilsvarende plasmanivåer. En toksisitetsstudie med subkutan administrasjon hos neonatale/juvenile rotter i alderen 7-55 dager resulterte i et NOAEL («No Observed Adverse Event Level», nulleffektsnivå) på 10 mg/kg/dag. AUC_{0-24h} -eksponeringsforholdet ved NOAEL sammenlignet med barn hos mennesker (ved en daglig dose på ca. 0,04 mg/kg) varierte mellom 21 og 71, noe som gir tilstrekkelige sikkerhetsmarginer for den kliniske doseringen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Prucalopride Orifarm 1 mg og 2 mg

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Kolloidal silikondioksid

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Prucalopride Orifarm 1 mg

Hypromellose

Makrogol

Polysorbat 80

Titandioksid (E171)

Prucalopride Orifarm 2 mg

Hypromellose

Makrogol

Polysorbat 80

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte endoseblistere (kalendermerkede)

A1/A1 Blister: 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 tabletter.

Al-PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE blister: 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 tabletter.

Ikke-perforerte blistere

Al/Al blister: 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter

Al-PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE blister: 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mg: 18-12599

2 mg: 18-12600

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

30.03.2023