axunio

Prucaloprid axunio 1 mg/2 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prucaloprid axunio 1 mg Filmtabletten
Prucaloprid axunio 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Prucaloprid Succinat (entsprechend 1 mg Prucaloprid).
Jede Filmtablette enthält Prucaloprid Succinat (entsprechend 2 mg Prucaloprid).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Isomalt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißfarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PRC“ auf einer Seite und „1“ auf der anderen Seite. Der durchschnittliche Durchmesser der Tabletten beträgt 6,00 mm.

Braunfarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PRC“ auf einer Seite und „2“ auf der anderen Seite. Der durchschnittliche Durchmesser der Tabletten beträgt 8,50 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prucaloprid ist für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen bestimmt, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
2 mg einmal täglich mit oder ohne eine Mahlzeit, zu einer beliebigen Tageszeit.

Aufgrund der spezifischen Wirkungsweise von Prucaloprid (Anregung der propulsiven Motilität) wird durch eine Erhöhung der Tagesdosis auf über 2 mg voraussichtlich keine verstärkte Wirksamkeit erreicht.

Wenn die einmal tägliche Einnahme von Prucaloprid nach 4-wöchiger Behandlung keine Wirkung zeigt, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung überdacht werden.

Die Wirksamkeit von Prucaloprid wurde in doppelblinden placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von bis zu 3 Monaten nachgewiesen. Eine Wirksamkeit über 3 Monate hinaus wurde in den placebokontrollierten Studien nicht gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Bei längerer Therapiedauer sollte der Nutzen der Behandlung in regelmäßigen Abständen einer Prüfung unterzogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Die Anfangsdosis beträgt 1 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2); im Bedarfsfall kann die Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöht werden.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion
Die Dosis für Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/Min./1,73 m^2) beträgt 1 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion
Patienten mit starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beginnen die Therapie mit 1 mg einmal täglich, wobei die Dosis ggf. auf 2 mg gesteigert werden kann, wenn dies zur Verbesserung der Wirksamkeit notwendig ist und die 1-mg-Dosis gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Prucaloprid sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweise zur Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Dialysepflichtige Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Darmperforation oder Obstruktion infolge einer strukturellen oder funktionellen Erkrankung der Darmwand, obstruktiver Ileus, schwere entzündliche Erkrankungen des Darmtraktes wie beispielsweise Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und toxisches Megakolon/Megarektum.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prucaloprid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird eine Dosis von 1 mg empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) ist Prucaloprid mit Vorsicht zu verordnen, weil nur begrenzte Daten über die Behandlung von Patienten mit stark beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen (siehe Abschnitt 4.2). Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Prucaloprid in der Anwendung bei Patienten mit schwerer und klinisch instabiler Begleitkrankheit (z. B. Herzkreislauf- oder Lungenkrankheit, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, Krebs oder AIDS und anderen endokrinen Erkrankungen) liegen nur begrenzte Informationen vor. Wenn Prucaloprid Patienten mit solchen Erkrankungen verschrieben wird, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Anwendung von Prucaloprid bei Patienten mit Arrhythmien oder ischämischer Herzkrankheit.

Bei starkem Durchfall kann die Wirksamkeit oraler Empfängnisverhütungsmittel vermindert sein, und es wird empfohlen, eine zusätzliche Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden, um ein mögliches Versagen der oralen Empfängnisverhütung zu verhindern (siehe die Verschreibungsinformationen zu dem oralen Empfängnisverhütungsmittel).

Die Tabletten enthalten Isomalt (E 953): Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prucaloprid hat ein niedriges pharmakokinetisches Wechselwirkungspotenzial. Es wird zum großen Teil (etwa 60 % der Dosis) unverändert im Urin ausgeschieden; die Metabolisierung *in vitro* ist sehr langsam.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Prucaloprid in therapeutisch relevanten Konzentrationen keine spezifischen CYP450-Aktivitäten in den humanen Lebermikrosomen hemmt.

Wenngleich Prucaloprid ein schwaches Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) sein kann, tritt bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung von P-gp ein.

Wirkungen von Prucaloprid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Prucaloprid und Erythromycin wurde ein 30%iger Anstieg der Erythromycin-Plasmakonzentrationen festgestellt. Der für diese Wechselwirkung verantwortliche Mechanismus ist bislang noch nicht geklärt.

Prucaloprid hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Digoxin, Alkohol und Paroxetin oder oralen Kontrazeptiva.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Prucaloprid

Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), ein starker Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, erhöhte die systemische Exposition gegenüber Prucaloprid um etwa 40 %. Dieser Effekt ist zu klein, um klinisch von Bedeutung zu sein. Wechselwirkungen in ähnlicher Größenordnung können auch mit anderen starken Inhibitoren von P-gp, wie beispielsweise mit Verapamil, Cyclosporin A und Chinidin, erwartet werden.

Probenecid, Cimetidin, Erythromycin und Paroxetin in therapeutischen Dosen hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prucaloprid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Prucaloprid eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Prucaloprid bei schwangeren Frauen vor. In klinischen Studien sind Fälle von Spontanaborten aufgetreten, deren Zusammenhang mit der Anwendung von Prucaloprid jedoch bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren nicht geklärt ist. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen im Zusammenhang mit Reproduktionstoxizität schließen (einschließlich Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung) (siehe

Abschnitt 5.3). Prucaloprid wird während einer Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen.

Prucaloprid wird während einer Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Eine Humanstudie hat gezeigt, dass Prucaloprid in der Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht davon auszugehen, dass Prucaloprid in therapeutischen Dosen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge hat. Aufgrund fehlender Humandaten von Frauen, die unter der Anwendung von Prucaloprid ein Kind stillen, sollte die Entscheidung getroffen werden, abzustillen oder die Prucaloprid- Therapie einzustellen. Dabei müssen die Vorteile des Stillens für das Kind gegenüber den Vorteilen der Therapie für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Aus tierexperimentellen Studien geht hervor, dass keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit bestehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prucaloprid kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da in klinischen Studien insbesondere am ersten Tag der Behandlung Schwindel und Müdigkeit beobachtet worden sind (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer kombinierten Analyse von 17 placebokontrollierten Doppelblindstudien wurde Prucaloprid bei etwa 3.300 Patienten mit chronischer Verstopfung oral angewendet. Von diesen erhielten über 1.500 Patienten Prucaloprid in der empfohlenen Dosis von 2 mg pro Tag, während etwa 1.360 Patienten mit 4 mg Prucaloprid pro Tag behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Prucaloprid-Therapie (2 mg) sind Kopfschmerz (17,8 %) und Magen- Darm-Symptome (Bauchschmerzen (13,7 %), Übelkeit (13,7 %) und Durchfall (12,0 %)). Die Nebenwirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden im Allgemeinen bei wiederholter Anwendung innerhalb weniger Tage. Gelegentlich sind weitere Nebenwirkungen aufgetreten. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis moderat ausgeprägt.

Tabellarische Darstellung der unerwünschten Ereignisse

In kontrollierten klinischen Studien sind bei Anwendung der empfohlenen Dosis von 2 mg folgende Nebenwirkungen aufgetreten, deren Häufigkeit folgendermaßen aufgeschlüsselt ist: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten werden anhand der kombinierten Analyse von 17 placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien berechnet.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach dem ersten Behandlungstag war die Häufigkeit des Auftretens der häufigsten Nebenwirkungen bei Anwendung von Prucaloprid ähnlich wie in der Placebogruppe (nicht mehr als 1 % Differenz zwischen der Inzidenz bei Anwendung von Prucaloprid und jener bei Placebogabe), mit der Ausnahme, dass Übelkeit und Durchfall während der Therapie mit Prucaloprid häufiger auftraten, die Unterschiede zwischen den Armen jedoch weniger ausgeprägt waren (Unterschiede zwischen der Inzidenz bei Anwendung von Prucaloprid und jener bei Placebogabe: 1,3 % bzw. 3,4 %).

Palpitationen traten bei 0,7 % der Patienten auf, die Placebo erhielten, bei 0,9 % der mit 1 mg Prucaloprid behandelten Patienten, bei 0,9 % der mit 2 mg Prucaloprid behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit 4 mg Prucaloprid behandelten Patienten. Die meisten Patienten setzen die Behandlung mit Prucaloprid fort. Wie jedes neue Symptom sollten die Patienten auch das Auftreten von Palpitationen mit ihrem Arzt besprechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg- Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer Studie bei gesunden Freiwilligen wurde die Behandlung mit Prucaloprid bei Anwendung eines Dosierungsplans mit Dosiserhöhung auf bis zu 20 mg einmal täglich (das 10-Fache der empfohlenen therapeutischen Dosis) gut vertragen. Eine Überdosierung kann zu Symptomen infolge einer Überhöhung der bekannten pharmakodynamischen Wirkungen von Prucaloprid führen, wie beispielsweise zu Kopfschmerz, Übelkeit und Durchfall. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Prucaloprid. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden, und im Bedarfsfall sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Hoher Flüssigkeitsverlust bei Durchfall oder Erbrechen kann den Ausgleich von Störungen des Elektrolythaushalts erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Obstipation, ATC-Code: A06AX05.
Wirkmechanismus
Prucaloprid ist ein Dihydrobenzofurancarboxamid mit prokinetischer Aktivität im Magen-Darm- Trakt. Es handelt sich dabei um einen selektiven Serotonin (5-HT_4)-Rezeptoragonisten mit hoher Affinität, was seine prokinetischen Wirkungen erklären dürfte. In vitro wurde nur bei Konzentrationen, die seine 5-HT_4-Rezeptoraffinität um mindestens das 150-Fache überschritten, eine Affinität für andere Rezeptoren festgestellt. In Dosen über 5 mg/kg (mindestens das 30- bis 70-Fache der klinischen Dosis) löste Prucaloprid bei Ratten in vivo eine Hyperprolaktinämie infolge einer antagonistischen Wirkung am D2-Rezeptor aus.

Bei Hunden verändert Prucaloprid das Motilitätsmuster im Kolon durch Stimulation des Serotonin-5-HT_4-Rezeptors: Es regt die proximale Kolonmotilität an, verstärkt die gastroduodenale Motilität und beschleunigt

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) im Zusammenhang mit Prucaloprid

System/Organklasse	Vorkommenskategorie	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetit vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Tremor, Migräne
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen der Ohren und Störungen des Labyrinthsystems	Gelegentlich	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerz
	Häufig	Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, Gastrointestinalgeräusche anomal
	Gelegentlich	rektale Blutung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Pollakisurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung
	Gelegentlich	Fieber, Unwohlsein

die verzögerte Magenentleerung. Darüber hinaus werden durch Prucaloprid Giant Migrating Contractions (GMC) verursacht. Diese entsprechen den Massenbewegungen im Kolon beim Menschen und stellen die wichtigste vorwärtsgerichtete Kraft zur Darmentleerung dar. Beim Hund können die im Magen-Darm-Trakt beobachteten Effekte mit selektiven 5-HT_4-Rezeptorantagonisten blockiert werden, was deutlich macht, dass die beobachteten Effekte über die selektive Wirkung auf 5-HT_4-Rezeptoren vonstattengehen.

In einer offenen, randomisierten Crossover-Studie mit verblindeter Auswertung zur Untersuchung der Wirkung von Prucaloprid 2 mg und eines osmotischen Laxativums sind diese pharmakodynamischen Wirkungen von Prucaloprid bei menschlichen Probanden mit chronischer Obstipation bestätigt worden. Mit Hilfe der Manometrie wurden in dieser Studieanhand der Anzahl hochamplitudiger propagierender Kontraktionen des Kolons (HAPCs, auch als große migrierende Kontraktionen bezeichnet) die Wirkung auf die Kolonmotilität bestimmt. Die Messungen der Anzahl von HAPCs während der ersten 12 Stunden nach Einnahme des Prüfpräparates haben gezeigt, dass im Vergleich zu einer Obstipationstherapie durch osmotische Wirkung die Darmmotilität durch die prokinetische Stimulation mit Prucaloprid erhöht wurde. Es wurde nicht untersucht, inwieweit dieser Wirkmechanismus im Vergleich mit anderen Laxativa klinisch relevant oder von Nutzen ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Prucaloprid wurde in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 12 Wochen bei Patienten mit chronischer Verstopfung (N = 1.279 unter Prucaloprid-Behandlung, 1.124 Frauen, 155 Männer) ermittelt. Die in jeder dieser drei Studien untersuchte Prucaloprid-Dosis betrug 2 mg und 4 mg einmal täglich. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil (%) der Patienten, bei denen eine Normalisierung der Darmbewegungen erzielt wurde. Diese war definiert als im Durchschnitt mindestens drei spontane vollständige Stuhlentleerungen (SVSE) pro Woche im Verlauf des 12-wöchigen Behandlungszeitraums.

Der Anteil von Patientinnen, bei denen Abführmittel keine ausreichende Linderung bewirken und die mit der empfohlenen Dosis von 2 mg Prucaloprid (n = 458) behandelt wurden und im Durchschnitt ≥ 3 SKDB pro Woche erreichten, betrug 31,0 % (Woche 4) und 24,7 % (Woche 12) im Vergleich zu 8,6 % (Woche 4) bzw. 9,2 % (Woche 12) unter Placebo. Eine klinisch bedeutsame Besserung von ≥ 1 SKDB pro Woche, der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt, wurde von 51,0 % (Woche 4) und 44,2 % (Woche 12) der Patientinnen unter 2 mg Prucaloprid im Vergleich zu 21,7 % (Woche 4) und 22,6 % (Woche 12) der Patientinnen unter Placebo erreicht.

Die Wirkung von Prucaloprid auf spontane Stuhlentleerungen (SSE) erwies sich bei dem Anteil der Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 SSE/Woche während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums ebenfalls als dem Placebo statistisch überlegen. In Woche 12 hatten 68,3 % der Patienten, die mit 2 mg Prucaloprid behandelt worden waren, eine durchschnittliche Zunahme um ≥ 1 SSE/Woche im Vergleich zu 37,0 % der Patienten unter Placebo (p < 0,001 vs. Placebo).

In allen drei Studien führte die Behandlung mit Prucaloprid außerdem zur signifikanten Verbesserung einer validierten und krankheitsspezifischen Reihe von Symptomindikatoren (PAC- SYM), zu denen Symptome im Abdominalbereich (Geblähtsein, Beschwerden, Schmerzen und Krämpfe), Symptome in Verbindung mit dem Stuhlgang (unvollständige Darmentleerung, Entleerungsdrang ohne Stuhlgang, Pressen beim Stuhlgang, zu harter, zu kleiner Stuhl) und rektale Symptome (schmerzhafte Stuhlentleerung, Brennen, Blutungen/Risse) zählten und die in Woche 4 und in Woche 12 ermittelt wurden. In Woche 4 betrug der Anteil von Patienten mit einer Besserung in den PAC-SYM-Symptom-Subskalen Abdomen, Stuhl und Rektum von ≥ 1 versus Baseline unter 2 mg Prucaloprid 41,3 %, 41,6 % bzw. 31,3 % verglichen mit 26,9 %, 24,4 % und 22,9 % unter Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 12 festgestellt: 43,4 %, 42,9 % und 31,7 % der Patienten unter 2 mg Prucaloprid verglichen mit 26,9 %, 27,2 % und 23,4 % unter Placebo (p < 0,001 versus Placebo).

Darüber hinaus wurde sowohl zum Prüfzeitpunkt nach 4 Wochen als auch zum Prüfzeitpunkt nach 12 Wochen ein erheblicher Nutzen in Bezug auf eine Reihe von Indikatoren der Lebensqualität festgestellt, beispielsweise, was das Maß der Zufriedenheit mit der Behandlung und der regelmäßigen Darmtätigkeit, den physischen und psychischen Beschwerden und die Besorgnis anbelangte. In Woche 4 betrug der Anteil von Patienten mit einer Besserung von ≥ 1 versus Baseline auf der Patient Assessment of Constipation-Quality of Life Zufriedenheits-Subskala (PAC-QOL) unter 2 mg Prucaloprid 47,7 % verglichen mit 20,2 % der Patienten unter Placebo.
Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 12 beobachtet: 46,9 % der Patienten unter 2 mg Prucaloprid versus 19,0 % der Placebo-Patienten (p < 0,001 vs. Placebo).

Darüber hinaus wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Prucaloprid bei männlichen Patienten mit chronischer Obstipation in einer 12-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie beurteilt (N = 370). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Während des 12-wöchigen doppelt verblindeten Therapiezeitraums hatte ein statistisch signifikant höherer Prozentsatz von Probanden im Prucaloprid-Arm (37,9 %) durchschnittlich ≥ 3 SVSEs/Woche, verglichen mit 17,7 % der Probanden im Placebo-Arm (p < 0,0001). Das Sicherheitsprofil von Prucaloprid entsprach dem bei weiblichen Patienten beobachteten.

Langzeitstudie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Prucaloprid bei Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren oder älter) mit chronischer Obstipation wurde in einer 24-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie beurteilt (N = 361). Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die über die 24-wöchige doppelblinde Therapiephase im Durchschnitt ≥ 3 spontane vollständige Stuhlentleerungen (SVSE) pro Woche aufwiesen (d. h. Responder), gab es zwischen dem Prucaloprid- (25,1 %) und dem Placebo- (20,7 %) Therapiearm statistisch keinen Unterschied (p = 0,367). Zwischen den Therapiearmen war der Unterschied in der durchschnittlichen Häufigkeit von ≥ 3 SVSE pro Woche über die Wochen 1 – 12 statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit den 5 anderen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden 12-wöchigen placebokontrollierten Studien überein, die für diesen Zeitpunkt eine Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten gezeigt hatten. Hinsichtlich der Wirksamkeit wird die Studie daher als nicht eindeutig betrachtet. Durch die Gesamtheit der Daten, einschließlich der anderen doppelblinden, placebokontrollierten 12-wöchigen Studien, wird die Wirksamkeit von Prucaloprid jedoch gestützt. Das Sicherheitsprofil von Prucaloprid entsprach in dieser 24-wöchigen Studie dem in den früheren 12-wöchigen Studien beobachteten Profil.

Prucaloprid verursacht kein Rebound-Phänomen und keine Abhängigkeit.

TQT-Studie

In einer ausführlichen QT-Studie wurden die Auswirkungen von Prucaloprid auf das QT-Intervall in therapeutischer (2 mg) und supratherapeutischer Dosis (10 mg) untersucht und mit den Auswirkungen eines Placebos und einer Positivkontrolle verglichen. Ausgehend von den mittleren QT-Messungen und der Ausreißeranalyse zeigte die Studie in keiner Dosis signifikante Unterschiede zwischen Prucaloprid und Placebo. Dies bestätigte die Ergebnisse aus zwei placebokontrollierten QT-Studien. In doppelblinden klinischen Studien war die Inzidenz von QT-bedingten Nebenwirkungen und ventrikulären Arrhythmien niedrig und mit jener bei Placebogabe vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Prucaloprid bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren) mit funktioneller Obstipation wurde in einer 8-wöchigen doppelblinden placebokontrollierten Studie (N = 213) beurteilt, an die sich eine 16-wöchige offene kontrollierte Studie mit Vergleichspräparat (Polyethylenglykol 4000) über bis zu 24 Wochen (N = 197) anschloss. Die angewendete Anfangsdosis betrug 0,04 mg/kg/Tag in einer Titrierung zwischen 0,02 und 0,06 mg/kg/Tag (bis maximal 2 mg täglich) bei Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 50 kg, verabreicht als Prucaloprid-Lösung zum Einnehmen oder entsprechendes Placebo. Kinder mit einem Körpergewicht > 50 kg erhielten 2 mg/Tag Prucaloprid-Tabletten oder entsprechendes Placebo.

Als Ansprechen auf die Behandlung wurde eine durchschnittliche Anzahl von ≥ 3 spontanen Stuhlentleerungen (SSE) pro Woche und eine durchschnittliche Anzahl von ≤ 1 Stuhlinkontinenz- Episoden pro 2 Wochen

definiert. Mit Ansprechraten von 17 % bzw. 17,8 % (P = 0,9002) zeigten die Ergebnisse der Studie hinsichtlich der Wirksamkeit keinen Unterschied zwischen Prucaloprid und Placebo. Prucaloprid war im Allgemeinen gut verträglich. Der Prozentsatz der Probanden mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis infolge der Behandlung (TEAE: treatment-emergent adverse event) war im Prucaloprid-Therapiearm mit 69,8 % ähnlich wie im Placebo-Arm (60,7 %).
Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Prucaloprid bei Kindern das gleiche wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Prucaloprid wird rasch absorbiert; nach einer oralen Einzeldosis von 2 mg an gesunde Probanden wurde innerhalb von 2 – 3 Stunden C_{max} erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt > 90 %. Der gleichzeitige Verzehr von Nahrungsmitteln hat keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Prucaloprid.

Verteilung

Prucaloprid verteilt sich gleichmäßig und hat im Steady-State ein Verteilungsvolumen (Vd_{ss}) von 567 Litern. Die Proteinbindung im Plasma liegt bei ca. 30 %.

Biotransformation

Der Metabolismus ist nicht der wichtigste Ausscheidungsweg von Prucaloprid. *In vitro* ist der menschliche Lebermetabolismus sehr langsam, und es sind nur geringe Mengen an Metaboliten vorhanden. In einer Studie mit oraler Dosisgabe von radioaktiv markiertem Prucaloprid beim Menschen wurden im Harn und in der Fäzes kleine Mengen von sieben Metaboliten festgestellt. Der quantitativ bedeutsamste Metabolit in den Exkreten, R107504, machte 3,2 % bzw. 3,1 % der Dosis im Harn und den Fäzes aus. Weitere im Harn und in den Fäzes identifizierte und quantifizierte Metaboliten waren R084536 (Bildung durch N-Dealkylierung), der 3 % der Dosis ausmacht, sowie Produkte der Hydroxylierung (3 % der Dosis) und der N-Oxidation (2 % der Dosis). Etwa 92 – 94 % der Gesamtradioaktivität im Plasma stammte von dem unveränderten Wirkstoff. Die Metaboliten R107504, R084536 und R104065 (Bildung durch O-Demethylierung) wurde in geringen Mengen im Plasma festgestellt.

Elimination

Ein großer Anteil des Wirkstoffes wird unverändert ausgeschieden (60 – 65 % der verabreichten Dosis im Harn und etwa 6 % in den Fäzes). Die renale Ausscheidung von unverändertem Prucaloprid erfolgt durch passive Filtration und aktive Sekretion. Die Plasma-Clearance von Prucaloprid liegt bei durchschnittlich 317 ml/Min. Seine terminale Halbwertszeit beträgt etwa einen Tag. Der Steady-State ist innerhalb von drei bis vier Tagen erreicht. Bei einmal täglicher Behandlung mit 2 mg Prucaloprid schwanken die Plasmakonzentrationen im Steady-State zwischen einem Talspiegel von 2,5 ng/ml und einem maximalen Spiegel von 7 ng/ml. Das Akkumulationsverhältnis bei Dosisgabe einmal täglich lag zwischen 1,9 und 2,3. Die Pharmakokinetik von Prucaloprid ist im therapeutischen Bereich und darüber hinaus (geprüft wurden bis zu 20 mg) dosisproportional. Prucaloprid o. d. hat bei längerer Behandlung eine zeitunabhängige Kinetik.

Besondere Patientengruppen

Populations-Pharmakokinetik
Eine Analyse der Populations-Pharmakokinetik ergab, dass die scheinbare Gesamtclearance von Prucaloprid mit der Creatinin-Clearance korrelierte, Alter, Körpergewicht, Geschlecht oder Rasse jedoch keinen Einfluss hatten.

Ältere Patienten
Nach einmal täglicher Dosierung von 1 mg waren die maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Wert von Prucaloprid bei älteren Patienten um 26 % bis 28 % höher als bei jungen Erwachsenen. Dieser Effekt lässt sich der verringerten Nierenfunktion bei älteren Patienten zuschreiben.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion waren die Plasmakonzentrationen von Prucaloprid nach einer Einzeldosis von 2 mg bei Patienten mit leichter (Cl_{CR} 50 – 79 ml/Min.) und moderater (Cl_{CR} 25 – 49 ml/Min.) Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Durchschnitt um 25 % bzw. 51 % erhöht. Bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Cl_{CR} ≤ 24 ml/Min.) waren die Plasmakonzentrationen gegenüber Gesunden um das 2,3-Fache erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Beeinträchtigung der Leberfunktion
Die nicht renale Ausscheidung macht etwa 35 % der Gesamtausscheidung aus. In einer kleinen pharmakokinetischen Studie lagen die C_{max} und die AUC von Prucaloprid bei Patienten mit mäßig bis stark beeinträchtigter Leberfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich um 10 – 20 % höher (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Entwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine ausgedehnte Reihe an pharmakologischen Studien zur Sicherheit mit besonderem Augenmerk auf kardiovaskulären Parametern ergab keine relevanten Veränderungen der Hämodynamik und der vom EKG abgeleiteten Parameter (QTc). Ausnahmen bildeten ein moderater Anstieg von Puls und Blutdruck bei anästhesierten Schweinen nach intravenöser Verabreichung sowie ein Blutdruckanstieg bei wachen Hunden nach intravenöser Bolusgabe, der weder bei anästhesierten Hunden noch nach oraler Verabreichung bei Hunden bei denen ähnliche Plasmawerte erreicht wurden, zu beobachten war. Eine an Ratten im Alter von 7 – 55 Tagen durchgeführte Studie zur neonatalen/juvenilen Toxizität mit subkutaner Anwendung ergab einen NOAEL von 10 mg/kg/Tag. Die Expositions-Verhältniswerte der $AUC_{0-24\,h}$ am NOAEL im Vergleich zu menschlichen Kindern (mit einer Dosierung von etwa 0,04 mg/kg täglich) lagen zwischen 21 und 71. Somit ergibt sich für die klinische Dosis ein angemessener Sicherheitsabstand.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose (E 460 i)
Isomalt (Ph. Eur.) (E 953)
Carboxymethylstärke-Natrium (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 470 b)

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum (E 553 b)

Gelbes Eisenoxid (E 172) (2 mg Filmtabletten)
Rotes Eisenoxid (E 172) (2 mg Filmtabletten)
Indigocarmin Aluminiumsalz (E 132) (2 mg Filmtabletten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Prucaloprid axunio ist in Aluminium/Aluminium Blisterpackungen in einer Menge von 7, 14, 28 oder 84 Filmtabletten verfügbar.

Prucaloprid axunio ist in durchsichtigen oder undurchsichtigen PVC/PE/PVdC –Aluminium Blisterpackungen in einer Menge von 7, 14, 28 oder 84 Filmtabletten verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Strasse 1
22767 Hamburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2201224.00.00
2201225.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

05/07/2019

10. STAND DER INFORMATION

18/02/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt