

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AMITIZA 24 microgram zachte capsules.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 24 microgram lubiproston.

Hulpstof: gedeeltelijk gedehydrateerde sorbitolvloeistof, minder als 10 mg.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsules.

Een ovale, amberkleurige capsule waarop SPI is gedrukt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lubiproston is geïndiceerd voor behandeling van chronische idiopathische obstipatie bij volwassenen, als de reactie op aangepaste voeding en andere niet-farmacologische maatregelen (zoals voorlichting, lichaamsactiviteit) ontoereikend zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (> 18 jaar oud)

De aanbevolen dosis is één capsule van 24 microgram tweemaal daags ingenomen. Een behandelingskuur voor obstipatie met lubiproston duurt 2 tot 4 weken.

Werkzaamheid na 4 weken is niet aangetoond in placebo gecontroleerde studies (zie sectie 5.1).

Behandeling met lubiprostone moet daarom worden gestopt als er geen reactie is op lubiprostone na tenminste 2 weken.

Ouderen (> 65 jaar oud)

Aanpassing van de dosis op basis van de leeftijd is niet nodig (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten (< 18 jaar oud)

De veiligheid en werkzaamheid van lubiproston bij kinderen en adolescenten onder 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Nierpatiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor nierpatiënten.

Leverpatiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte leverziekte. Voor patiënten met een

matige of ernstige leverziekte (Child-Pugh-classificatie B of C) moet de eerste dosis worden verlaagd tot 24 microgram (1 capsule eenmaal daags na het ontbijt of avondmaal). Als de patiënt de eerste dosis verdraagt en onvoldoende reageert na de aangewezen periode, kan de dosis worden verhoogd tot de volle dosis (één capsule van 24 microgram tweemaal daags) met correcte bewaking van de reactie van de patiënt.

Wijze van toediening

Zachte capsules lubiproston zijn voor oraal gebruik en moeten met voedsel worden ingenomen. De capsules moet men op hun geheel inslikken met voldoende water.

4.3 Contra-indicaties

Lubiproston mag niet worden gebruikt bij patiënten met bekende of vermoede mechanische obstructie van het maag-darmkanaal.

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van lubiprostone na 4 weken is niet aangetoond in placebo gecontroleerde studies (zie rubriek 5.1). Om die reden moet een behandeling met lubiprostone een behandelingsduur van 4 weken niet overschrijden. De behandeling moet worden gestaakt als er geen reactie is op lubiprostone na tenminste 2 weken.

Patiënten die lubiproston innemen, kunnen zich misselijk voelen (zie rubriek 4.8). Als men misselijk wordt, kan men de symptomen van misselijkheid verminderen door lubiproston in te nemen terwijl men eet (bij voorkeur een maaltijd).

Lubiproston mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige diarree. Patiënten moeten weten dat zij mogelijk diarree zullen hebben tijdens de behandeling. Aan patiënten moet men opdragen dat zij hun arts raadplegen in het geval van ernstige diarree (zie rubriek 4.8).

Dyspneu of ongemak/pijn op de borst (doorgaans beschreven als een gevoel van beklemming op de borst en/of moeilijk ademen) is gemeld kort na inname van lubiproston. Sommige patiënten hebben de behandeling stopgezet (zie rubriek 4.8). Deze symptomen verdwijnen doorgaans een aantal uur na inname. Terugkomende symptomen zijn echter vaak gemeld bij opeenvolgende doses. Als deze symptomen optreden, moet de patiënt medisch advies verkrijgen voordat de behandeling wordt hervat.

Bij patiënten met symptomen die een gastro-intestinale obstructie suggereren, moet de behandelende arts een grondige evaluatie uitvoeren om de aanwezigheid van zulke aandoeningen uit te sluiten vooraleer behandeling met lubiproston te starten of herop te starten.

Voor patiënten met een matige of ernstige leverziekte (Child-Pugh-classificatie B of C) moet de eerste dosis worden verlaagd tot 24 microgram (zie rubriek 4.2). Patiënten met een ernstige leverziekte (Child-Pugh-classificatie C) kunnen een hogere systemische blootstelling aan het geneesmiddel hebben (zie rubriek 4.8). Als de patiënt de eerste dosis verdraagt, maar onvoldoende reageert na de aangewezen periode, kan de dosis worden verhoogd tot de volle dosis (één capsule van 24 microgram tweemaal daags) met correcte bewaking van de reactie van de patiënt.

Wegens het gebruik van sorbitol als hulpstof dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen *in-vivo*-onderzoek naar interactie tussen geneesmiddelen uitgevoerd. Op basis van de

resultaten van *in-vitro*-onderzoek op humane microsomen is interactie tussen geneesmiddelen weinig waarschijnlijk.

In-vitro-onderzoek op microsomen van levers van mensen geeft aan dat cytochroom P450 isoenzymen niet betrokken zijn bij het metabolisme van lubiproston. Later *in-vitro*-onderzoek wijst erop dat microsomale carbonylreductase mogelijk betrokken is bij de uitgebreide biotransformatie van lubiproston tot het metaboliet M3.

Daarnaast is bij *in-vitro*-onderzoek op microsomen van levers van mensen aangetoond dat lubiproston isovormen 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 of 2E1 van cytochroom P450 niet remt. *In-vitro*-onderzoek van primaire kweken van humane hepatocyten hebben geen inductie aangetoond van isovormen 1A2, 2B6, 2C9 en 3A4 van cytochroom P450 door lubiproston.

Op basis van de beschikbare informatie verwacht men geen interactie met geneesmiddelen van klinische significantie gemedieerd door plasma-eiwitbinding of gemedieerd door cytochroom P450.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lubiproston bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft toxiciteit van de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3).

Lubiprostone moet niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap en in vruchtbare vrouwen die geen anti-conceptie gebruiken.

Patiënten die zwanger worden of zwanger willen worden, moet men het advies geven om de risico's af te wegen tegen de voordelen van voortzetting van de lubiproston -therapie tijdens de zwangerschap.

Vruchtbaarheid

Lubiproston had geen effect op de vruchtbaarheid en voortplanting bij mannetjes- en vrouwtjesratten (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of lubiproston/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij onderzoek met dieren kon men lubiproston of de werkzame metabolieten ervan niet opsporen in de moedermelk na orale toediening van lubiproston. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met lubiproston moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van veiligheidsprofiel

De veiligheid van lubiproston is onderzocht bij 301 patiënten in 3 klinische spilonderzoeken. Een aantal bijwerkingen van het geneesmiddel is gemeld tijdens de klinische spilonderzoeken. De vaakst voorkomende bijwerking op het geneesmiddel gemeld door patiënten die lubiproston hadden

ingenomen, was misselijkheid. Ook diarree en hoofdpijn zijn vaak gemeld. Bijwerkingen die zijn opgetreden tijdens de behandeling, hebben geleid tot voortijdige stopzetting van het onderzoek bij 8% van de patiënten in de klinische spijlonderzoeken.

b) Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen op het geneesmiddel op basis van klinische onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen bij volwassen patiënten

Van de volgende bijwerkingen is vastgesteld dat ze bijwerkingen waren op het geneesmiddel. Ze worden voorgesteld in de onderstaande tabel 1. Elke frequentie categorie omvat alle gemelde bijwerkingen van lichte, matige of erge ernst.

De bijwerkingen op het geneesmiddel zijn gerangschikt op stelsel-/orgaanklasse en gemelde frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen op het geneesmiddel binnen elke frequentiegroep zijn gerangschikt in dalende volgorde van ernst.

Bijwerkingen die als 'niet bekend' worden vermeld, komen van geneesmiddelenbewaking na het in de handel brengen.

Tabel 1: Bijwerkingen op lubiproston in klinische onderzoeken en geneesmiddelenbewaking bij volwassen patiënten

Organklassysteem	Frequentie			
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, < 1/10)	Soms (≥1/1000, ≤1/100)	Niet bekend (na het in de handel brengen)
Hartaandoeningen		Hartkloppingen*		Tachycardie (ook snelle hartslag)
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid*	Diarree* Opgezwollen buik* Winderigheid* Ongemak in de buik* Buikpijn* Dyspepsie*	Braken*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Oedeem (ook perifeer oedeem)* Ongemak op de borst*	Pijn op de borst*	Griepachtige ziekte
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid ('reacties van allergietype')
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Krampen in de spieren*	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn* Duizeligheid*	Syncope*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu*		Beklemmend gevoel in de keel
Huid- en onderhuidaandoeningen		Hyperhidrose		Huiduitslag/urticaria
Bloedvataandoeningen		Rood aanlopen*		

*Bijwerking waargenomen zowel in klinische onderzoeken als bij geneesmiddelenbewaking na het in de handel brengen.

c) Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Misselijkheid

Misselijkheid is de vaakst gemelde bijwerking op het geneesmiddel die men heeft waargenomen in klinische onderzoeken van lubiproston. 23,6% van de patiënten was ten minste één keer misselijk door de behandeling. Van deze patiënten heeft 93% echter slechts één keer misselijkheid tijdens de behandeling met lubiproston gemeld. Van alle gemelde gevallen van misselijkheid was 93,7% licht tot matig in ernst en heeft men in 4,0% van de gevallen de behandeling stopgezet wegens misselijkheid. Men heeft aangetoond dat inname van lubiproston met voedsel de symptomen van misselijkheid vermindert (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Diarree

In klinische spijlonderzoeken van lubiproston heeft 8,3% van de patiënten aan wie lubiproston tweemaal daags was gegeven, diarree ervaren als bijwerking. De meeste gevallen van diarree (89,7%) beschouwde men als licht tot matig in ernst. Slechts 1,3% van de patiënten heeft de behandeling stopgezet wegens diarree.

Dyspneu

Dyspneu is voorgekomen als bijwerking op het geneesmiddel in de klinische spijlonderzoeken. De gevallen zijn gemeld bij 1,7% van de behandelde populatie. Hoewel geen enkel geval als ernstige bijwerking op het geneesmiddel is geclassificeerd, hebben sommige patiënten de behandeling binnen het onderzoek stopgezet wegens deze reacties. Dyspneu tijdens gebruik van lubiproston is gemeld na het in de handel brengen van het geneesmiddel. De meeste gevallen zijn niet als ernstige bijwerking gekenmerkt, maar sommige patiënten hebben de therapie stopgezet wegens dyspneu. Deze gevallen zijn meestal beschreven als een gevoel van beklemming op de borst en/of moeilijk ademhalen, met acute verschijning van de symptomen in het algemeen binnen 30 à 60 minuten na inname van de eerste dosis. De symptomen verdwijnen doorgaans een aantal uur na inname van de dosis. Terugkomende symptomen zijn echter vaak gemeld bij opeenvolgende doses (zie rubriek 4.4).

d) Specifieke populaties

Leverpatiënten

In een klinisch onderzoek is het profiel van farmacokinetiek en veiligheid van lubiproston vergeleken tussen proefpersonen met matige tot ernstige leverziekte (Child-Pugh-classificatie B of C) en gezonde proefpersonen in een overeenkomende controlegroep. Bijwerkingen na toediening van lubiproston zijn gemeld bij ongeveer de helft van de proefpersonen met een leverziekte, terwijl geen bijwerkingen zijn gemeld in de controlegroep van gezonde proefpersonen. De waargenomen, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen waren diarree, droge mond en hoofdpijn, meestal licht in ernst. Er was een trend van meer bijwerkingen gemeld door proefpersonen met een ernstige leverziekte en proefpersonen die een hogere dosis hadden ontvangen. De veiligheidsresultaten van dit onderzoek suggereren dat aanpassing van het dosisschema de verdraagbaarheid van het geneesmiddel zal verbeteren bij patiënten met een ernstige leverziekte (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Ouderen

In klinische onderzoeken was de frequentie van de meeste afzonderlijke bijwerkingen op het geneesmiddel niet merkbaar verschillend tussen de leeftijdsgroepen of behandelingsgroepen.

4.9 Overdosering

In een klinisch onderzoek hebben proefpersonen aan wie suprathapeutische doses lubiproston (144 microgram: 6 keer de aanbevolen afzonderlijke dosis) was toegediend, verschillende bijwerkingen gemeld met een incidentie boven die waargenomen voor de aanbevolen dosis. Deze proefpersonen hebben met name meer misselijkheid, diarree, braken, duizeligheid, rood aanlopen/opvliegers, kokhalzen en dyspneu ervaren. Na een overdosis moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten, indien nodig, ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: A06AX - overige laxantia, ATC-code: A06AX03

Werkingsmechanisme

Lubiproston is een proston, een lokaal werkende chloorkanaalactivator die de uitscheiding van

darmvocht rijk aan chloor versterkt, zonder het gehalte elektrolyten in serum te veranderen. Lubiproston werkt door het specifiek activeren van CIC-2, een normaal bestanddeel van het apicaal membraan van darmen van mensen, op een wijze onafhankelijk van proteïne kinase A. Door verhoging van de uitscheiding van darmvocht verhoogt lubiproston de motiliteit in de darmen, met vergemakkelijking van de doorgang van de ontlasting en verlichting van de symptomen van chronische idiopathische obstipatie tot gevolg.

Onderzoek van cellen met de patch-clamp-techniek in humane cellijnen heeft getoond dat het grootste deel van de gunstige biologische werking van lubiproston en de metaboliëten ervan enkel wordt waargenomen op het apicaal deel (lumen) van gastro-intestinaal epitheel.

Daarnaast heeft men aangetoond dat activering van CIC-2 door lubiproston het herstel stimuleert van de functie van de slijmvliesbarrière door restauratie van de 'tight junction' eiwitcomplexen in ex-vivo-onderzoek van ischemische darmen van varkens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Drie dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met vergelijkbare opzet zijn uitgevoerd bij patiënten met chronische idiopathische obstipatie. Obstipatie was gedefinieerd als minder dan drie keer spontane ontlasting per week zonder gebruik van noodbehandeling (klysma of suppositorium). In totaal werden 603 patiënten gerandomiseerd. 301 patiënten ontvingen lubiproston tweemaal daags (48 microgram daags) en 302 patiënten de placebo tweemaal daags gedurende 4 weken. Het primaire eindpunt van twee onderzoeken was de frequentie van spontane ontlasting na week 1. In het derde onderzoek was het primaire eindpunt de verandering ten opzichte van de baseline in de frequentie van spontane ontlasting na week 1. Alle onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten behandeld met lubiproston vaker een spontane ontlasting hadden. Verhoging ten opzichte van de baseline in de frequentie van spontane ontlasting na behandeling was significant tijdens week 1, indien vergeleken met patiënten in de placebogroep. In alle onderzoeken zijn resultaten vergelijkbaar met die van week 1 ook waargenomen na 2 tot 4 weken therapie.

In alle onderzoeken is aangetoond dat met lubiproston meer patiënten spontane ontlasting hadden binnen de eerste 24 uur na toediening dan met de placebo: 57% in vergelijking met 37% in onderzoek 1, 63% in vergelijking met 32% in onderzoek 2 en 58% in vergelijking met 31% in onderzoek 3. Men heeft ook aangetoond dat lubiproston de tijd tot de eerste spontane ontlasting algemeen heeft verkort in vergelijking met de placebo.

Ook klachten en symptomen gerelateerd aan obstipatie, waaronder opgezette buik, ongemak in de buik, consistentie van de stoelgang en persen, en cijfers voor de ernst van de obstipatie en doeltreffendheid van de behandeling waren beter met lubiproston dan met de placebo. De resultaten waren vergelijkbaar in analyses van deelpopulaties op basis van geslacht, ras en leeftijd (bejaarden).

De ernstige bijwerking van onbalans van de elektrolyten is niet gemeld in klinisch onderzoeken. Er zijn ook geen klinisch significante veranderingen waargenomen in het gehalte elektrolyten in serum bij patiënten die lubiproston hadden gekregen.

Na 4 weken behandeling met lubiproston tweemaal daags heeft de stopzetting van lubiproston niet geleid tot een terugkeer van de aandoening.

Vier open label, lange-termijnstudies zijn verricht in patiënten met chronische idiopathische constipatie. Met uitzondering van één studie Lubiprostone was gebruikt. De gekozen dosis voor Lubiprostone was 24 microgram twee keer daags. Deze studies bevatten 1087 patiënten die behandeld werden gedurende 24 (één studie) of 48 weken. Deze studies hebben aangetoond dat Lubiprostone abdominaal opgeblazen gevoel, buikpijn en constipatie ernst verlaagd heeft gedurende de gekozen behandelingsduur.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met lubiproston in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met chronische obstipatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De systemische beschikbaarheid van lubiproston na orale toediening is laag en de concentraties van lubiproston in plasma zijn onder het niveau voor kwantitatieve bepaling (10 pg/ml). De standaardparameters voor farmacokinetiek, zoals plasmaconcentratie/tijd-curve (area under the curve, AUC), C_{\max} en $t_{1/2}$ kunnen daarom niet correct worden berekend. De farmacokinetiekparameters van M3 (enige meetbare actieve metaboliet) zijn daarentegen wel gekenmerkt. Het geslacht heeft geen invloed op de farmacokinetiek van M3 na de orale toediening van lubiproston. Er zijn ook geen duidelijke verschillen in de farmacokinetiek in de klinische onderzoeken tussen proefpersonen in westerse landen en proefpersonen in Japan.

Absorptie

Piekplasmaconcentraties van M3 na een eenmalige orale dosis van 24 microgram lubiproston vinden plaats na ongeveer 1,10 uur. De C_{\max} was 41,5 pg/ml en de gemiddelde AUC_{0-t} bedroeg 57,1 pg/uur/ml bij de proefpersonen in westerse landen. AUC_{0-t} van M3 neemt naar verhouding toe na eenmalige doses van 24 microgram en 144 microgram lubiproston bij proefpersonen in westerse landen.

Verdeling

Onderzoeken van *in-vitro*-eiwitbinding hebben aangewezen dat lubiproston zich voor ongeveer 94% bindt aan humaan plasmaeiwit.

Biotransformatie

Onderzoeken hebben erop gewezen dat lubiproston snel en uitgebreid wordt gemetaboliseerd door reductie op positie 15, α -keten β -oxidatie en ω -keten ω -oxidatie. Blijkbaar zijn die gemiddeld door de alomtegenwoordige expressie van carbonylreductase. M3, een werkzaam metaboliet van lubiproston, zowel in mensen als in dieren, wordt gevormd door de reductie van de carbonylgroep op de helft van 15-hydroxy die zowel uit α -hydroxy- als β -hydroxy-epimeren bestaat. Bovendien heeft onderzoek bij dieren aangetoond dat metabolisatie van lubiproston snel plaatsvindt in de maag en het jejunum, hoogstwaarschijnlijk in afwezigheid van enige systemische absorptie. Er wordt verondersteld dat hetzelfde geldt voor mensen en onderzoek naar de metabolisatie van lubiproston heeft aangetoond dat M3 waargenomen werd in plasma aan minder dan 10% van de concentratie van de oraal toegediende dosis lubiproston.

Eliminatie

Lubiproston kon niet in het plasma gedetecteerd worden. M3 heeft echter een $t_{1/2}$ die varieert van 0,9 tot 1,4 uur. Na een enkele orale dosis van 72 microgram ^3H -gemarkt lubiproston, kon men 60% van de totale toegediende radioactiviteit terugvinden in de urine binnen 24 uur en 30% van de totale toegediende radioactiviteit in de ontlasting na 168 uur. Enkel sporen van lubiproston en M3 worden teruggevonden in de ontlasting.

Effect van voedsel

Een onderzoek is uitgevoerd met een eenmalige dosis van 72 microgram ^3H -gelabeld lubiproston voor evaluatie van het mogelijk effect van voedsel op de absorptie, het metabolisme en de uitscheiding van lubiproston. Farmacokinetiekparameters van de totale radioactiviteit hebben aangetoond dat C_{\max}

daalde met 55%, terwijl $AUC_{0-\infty}$ niet veranderde, toen lubiproston was toegediend met een vetrijke maaltijd.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten in de leeftijdsgroep van 7 tot 16 jaar met chronische obstipatie bedroegen de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-t} van M3 respectievelijk 41,8 pg/ml en 58,5 pg•uur/ml na een eenmalige orale dosis van 24 microgram lubiproston. De absorptie van lubiproston bij pediatrische patiënten is vergelijkbaar met die bij volwassenen behandeld met 24 microgram lubiproston.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Lubiproston in orale doses tot 1000 microgram/kg/dag had geen effect op de vruchtbaarheid en voortplanting bij mannetjes- en vrouwtjesratten.

Bij ratten die oral lubiproston toegediend kregen tijdens de organogenese in doses tot 2000 microgram/kg/dag (ongeveer 338 keer de hoogst aanbevolen dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak $\{mg/m^2\}$), was er een verhoogde incidentie van snelle resorptie en misvormingen van weke delen (*situs inversus*, hazenlip) bij een dosis van 2000 microgram/kg/dag. Deze effecten waren aan deze dosis echter wellicht het gevolg van toxiciteit bij de moeder (verminderd lichaamsgewicht en voedselinname).

Bij konijnen die oral lubiproston toegediend kregen tijdens de organogenese aan doses tot 100 microgram/kg/dag (ongeveer 34 keer de hoogst aanbevolen dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m^2)), werden geen ontwikkelingsdefecten vastgesteld die verband hielden met de behandeling.

Bij cavia's heeft lubiproston verlies van de foetus veroorzaakt na herhaalde doses van 10 en 25 microgram/kg/dag (ongeveer respectievelijk 2 en 6 keer de aanbevolen dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak) toegediend op dag 40 tot 53 van de dracht. Het verlies van de foetus is waargenomen in omstandigheden van toxiciteit voor de moeder. Deze onderzoeken hebben geen toename in structurele misvorming aangetoond. Bij onderzoeken met apen is lubiproston toegediend in herhaalde doses van 10 en 30 microgram/kg/dag (ongeveer respectievelijk 3 en 10 keer de aanbevolen dosis voor mensen op basis van het lichaamsoppervlak) op dag 110 tot 130 van de dracht.

Na orale toediening aan lacterende ratten werd noch lubiproston, noch het werkzame metaboliet ervan gedetecteerd in borstmelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatinecapsule

Gelatine

Gedeeltelijk gedehydrateerde sorbitolvloeistof (E420)

Gezuiverd water

Zwarte inkt

Samenstelling van de zwarte inkt

Propyleenglycol

Zwarte ijzeroxide

Polyvinylacetaatftalaat

Polyetheenglycol

Inhoud van de capsule

Middellange-keten triglyceriden (MCT)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voordat de verpakking voor het eerst wordt geopend: 4 jaar

Nadat de verpakking geopend is: 4 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles goed gesloten houden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

Nadat de verpakking geopend is: binnen vier weken gebruiken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van polyetheen van het hogedichtheidstype (high-density polyethylene, HDPE) met vulstof van rayon en schroefdop.

Elke fles bevat 28 of 56 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sucampo Pharma Europe, Ltd.

99 Park Drive

Milton Park

Abingdon

Oxfordshire

OX14 4RY

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

2015040035

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning 01.04.2015

Datum van eerste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST