

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AMITIZA 24 Mikrogramm Weichkapseln.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 24 Mikrogramm Lubiproston.
Sonstiger Bestandteil: flüssiges Sorbitol, teilweise dehydriert, weniger als 10 mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapseln.
Eine ovale, amberfarbige Kapsel mit der Prägung „SPI“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lubiproston wird angewendet zur Behandlung von chronisch-idiopathischer Verstopfung bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Diät und sonstige nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. Aufklärungsmaßnahmen, körperliche Aktivität) unzureichend sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (> 18 Jahre)

Empfohlene Dosierung: zweimal täglich eine 24-Mikrogramm-Kapsel. Ein Zyklus zur Behandlung von Verstopfung mit Lubiproston beträgt 2 bis 4 Wochen.

Die Wirksamkeit über 4 Wochen hinaus wurde nicht in placebokontrollierten Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung mit Lubiprostone sollte abgebrochen werden, wenn der Patient nicht frühestens nach 2 Wochen auf die Behandlung anspricht.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Altersabhängige Dosierungsänderungen sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Lubiproston bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosierungsanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosierungsanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) sollte die Anfangsdosierung auf 24 Mikrogramm gesenkt werden (1 Kapsel einmal täglich nach dem Frühstück oder Abendessen). Wird diese Anfangsdosis vertragen und wurde nach einem angemessenen Behandlungsintervall noch kein ausreichendes Ansprechen erreicht, kann die Dosis auf die volle Dosierung (eine 24-Mikrogramm-Kapsel zweimal täglich) mit entsprechender Überwachung des Patientenansprechens erhöht werden.

Art der Anwendung

Lubiproston Weichkapseln sollten zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Kapseln sollten unzerteilt mit ausreichend Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Lubiproston sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion nicht verwendet werden.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Lubiprostone über 4 Wochen hinaus wurde nicht in placebokontrollierten Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte die Behandlung mit Lubiprostone nicht über 4 Wochen hinausgehen. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn der Patient nicht frühestens nach 2 Wochen auf Lubiprostone anspricht.

Bei Patienten, die Lubiproston einnehmen, kann Übelkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In diesem Fall kann die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung (vorzugsweise eine Mahlzeit) zusammen mit Lubiproston die Symptome von Übelkeit reduzieren.

Lubiproston sollte Patienten mit schwerer Diarrhö nicht verschrieben werden. Patienten sollten sich des möglichen Auftretens einer Diarrhö während der Behandlung bewusst sein. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn bei ihnen schwere Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.8).

Das Auftreten von Dyspnoe oder Unwohlsein/Schmerzen in der Brust (für gewöhnlich beschrieben als ein Engegefühl in der Brust und/oder Schwierigkeiten beim Einatmen) kurz nach der Einnahme von Lubiproston wurde berichtet, weshalb einige Patienten die Behandlung abbrachen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome klingen für gewöhnlich innerhalb von wenigen Stunden nach der Dosierung ab, jedoch wurde bei nachfolgenden Dosen häufig ein erneutes Auftreten berichtet. Wenn diese Symptome auftreten, sollte der Patient ärztlichen Rat einholen, bevor er die Behandlung fortsetzt.

Bei Patienten mit Symptomen, die auf eine gastrointestinale Obstruktion hindeuten, sollte der behandelnde Arzt vor Beginn oder Fortsetzung der Therapie mit Lubiproston eine gründliche Untersuchung durchführen, um solche Beschwerden auszuschließen.

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) sollte die Anfangsdosierung auf 24 Mikrogramm gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kann es zu einer höheren systemischen Arzneimittelexposition kommen (siehe Abschnitt 4.8). Wird diese Anfangsdosis vertragen und wurde jedoch nach einem angemessenen Behandlungsintervall noch kein ausreichendes Ansprechen erreicht, kann die Dosis auf die volle Dosierung (eine 24-Mikrogramm-Kapsel zweimal täglich) mit

entsprechender Überwachung des Patientenansprechens erhöht werden.

Da als Bestandteil Sorbitol verwendet wird, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen von *In-vitro*-Studien mit menschlichen Mikrosomen ist die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gering.

In-vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Cytochrom-P450-Isoenzyme am Metabolismus von Lubiproston nicht beteiligt sind. Weitere *In-vitro*-Studien zeigen, dass die mikrosomale Carbonylreduktase bei der extensiven Biotransformation von Lubiproston zum Metaboliten M3 beteiligt sein könnte.

Außerdem zeigen *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen, dass Lubiproston die Cytochrom-P450-Isoformen 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 oder 2E1 nicht hemmt, und *In-vitro*-Studien mit primären Kulturen menschlicher Hepatozyten zeigen keine Induktion der Cytochrom-450-Isoformen 1A2, 2B6, 2C9 und 3A4 durch Lubiproston.

Basierend auf den verfügbaren Informationen werden keine durch Plasmaproteinbindung vermittelte oder durch Cytochrom P450 vermittelte Wechselwirkungen klinischer Signifikanz erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lubiproston bei Schwangeren vor. Studien bei Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Lubiproston sollte nicht während der Schwangerschaft und nicht von Frauen im gebärfähigen Alter ohne Verhütungsmassnahmen eingenommen werden.

Patientinnen, die schwanger werden oder planen, schwanger zu werden, sollte empfohlen werden, die Risiken und Nutzen einer fortgesetzten Lubiproston therapie während der Schwangerschaft abzuwägen.

Fertilität

Lubiproston hatte keine Wirkung auf die Fertilität und Reproduktionsfunktion von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Lubiproston oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. In Tierstudien waren nach oraler Gabe von Lubiproston weder Lubiproston noch dessen aktive Metaboliten in der Muttermilch nachweisbar. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lubiproston verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lubiproston zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lubiproston wurde bei 301 Patienten in 3 pivotalen klinischen Studien untersucht. Während der zu Lubiproston durchgeführten pivotalen klinischen Studien wurden eine Reihe von Nebenwirkungen berichtet. Die häufigste von Patienten unter Behandlung mit Lubiproston berichtete Nebenwirkung war Übelkeit, wobei Diarrhö und Kopfschmerzen ebenfalls häufig berichtet wurden. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen führten in den klinischen Pivotalstudien bei 8 % der Patienten zu einem vorzeitigen Studienabbruch.

b) Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Marktzulassung bei erwachsenen Patienten

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert und werden in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt. Die Häufigkeit-Kategorie schließt alle berichteten Ereignisse leichter, mittelschwerer oder schwerer Intensität ein.

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse dargestellt und nach Häufigkeit berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder einzelnen Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen hinsichtlich Schweregrad in absteigender Reihenfolge aufgeführt.

Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von ‚Nicht bekannt‘ angegeben werden, wurden in der Post-Marketing Überwachung identifiziert.

Tabelle 1: Nebenwirkungen für Lubiproston in klinischen Studien und der Post-Marketing Überwachung bei erwachsenen Patienten

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, ≤1/100)	Nicht bekannt (aus Post-Marketing Überwachung)
Herzerkrankungen		Palpitationen*		Tachykardie (einschließlich erhöhter Herzfrequenz)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	Diarrhö* Abdominale Distension* Blähungen* Bauchbeschwerden* Bauchschmerzen* Dyspepsie*	Erbrechen*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem (einschließlich peripheres)* Brustbeschwerden*	Schmerzen in der Brust*	Grippeähnliche Erkrankung
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe*	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen* Schwindel*	Synkope*	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*		Engegefühl im Rachen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose		Ausschlag/Urtikaria
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen*		

*Kennzeichnet beobachtete Nebenwirkung in klinischen Studien und der Post-Marketing Überwachung.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Übelkeit

Übelkeit ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung, die in pivotalen klinischen Studien zu Lubiproston beobachtet wurde: bei 23,6 % der Patienten trat mindestens ein behandlungsbedingtes Ereignis mit Übelkeit auf; jedoch berichteten 93 % dieser Patienten nur ein einziges Ereignis unter Behandlung mit Lubiproston. Von allen berichteten Ereignissen mit Übelkeit waren 93,7 % leicht bis mittelschwer und 4,0 % der Patienten brachen die Behandlung infolge von Übelkeit ab. Die Einnahme von Lubiproston zusammen mit Nahrungsmitteln reduziert nachweislich die Symptome von Übelkeit

(siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Diarrhö

In pivotalen klinischen Studien zu Lubiproston trat bei 8,3 % der Patienten, die zweimal täglich Lubiproston erhielten, eine Diarrhö als Nebenwirkung auf; die Mehrheit der Diarrhö-Ereignisse (89,7 %) wurde als leicht bis mittelschwer eingestuft, und nur 1,3 % der Patienten brachen die Behandlung infolge von Diarrhö ab.

Dyspnoe

In pivotalen klinischen Studien wurde Dyspnoe als Nebenwirkung bei 1,7 % der behandelten Population berichtet. Auch wenn keine von ihnen als schwerwiegende Nebenwirkung eingestuft wurde, brachen einige Patienten die Studienbehandlung aufgrund dieser Nebenwirkungen ab. Unter Verwendung von Lubiproston wurde in der Post-Marketing Überwachung Dyspnoe mehrfach als Nebenwirkung berichtet. Die meisten Fälle wurden nicht als schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft, aber einige Patienten brachen die Therapie aufgrund von Dyspnoe ab. Diese Ereignisse wurden für gewöhnlich als ein Engegefühl in der Brust und/oder Schwierigkeiten beim Einatmen beschrieben und traten für gewöhnlich akut innerhalb von 30-60 Minuten nach der ersten Dosis auf. Sie klingen für gewöhnlich innerhalb von wenigen Stunden nach der Einnahme der Dosis ab, jedoch wurde bei nachfolgenden Dosen häufig ein erneutes Auftreten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

d) Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurde eine klinische Studie zum Vergleich des pharmakokinetischen Profils und Sicherheitsprofils von Lubiproston bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) gegenüber einer Kontrollgruppe mit gesunden Patienten durchgeführt. Von ungefähr der Hälfte der Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden nach der Einnahme von Lubiproston Nebenwirkungen berichtet; bei den gesunden Patienten der Kontrollgruppe wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Beobachtete behandlungsbezogene Nebenwirkungen schlossen Diarrhö, trockenen Mund und Kopfschmerzen mit meist leichtem Schweregrad ein. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder mit höherer Dosis wurde ein Trend zu einer höheren Anzahl von berichteten Nebenwirkungen beobachtet. Die Sicherheitsergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass die Anpassung des Dosierungsschemas die Verträglichkeit des Arzneimittels bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verbessern wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Ältere Patienten

In den klinischen Studien war die Häufigkeit der meisten Nebenwirkungen in den verschiedenen Altersgruppen oder Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie berichteten die Patienten, die Lubiproston in einer supratherapeutischen Dosierung einnahmen (144 Mikrogramm; das 6-fache der empfohlenen einmaligen Dosis), mehrere Nebenwirkungen mit einer höheren Inzidenz als die bei der empfohlenen Dosis beobachteten. Insbesondere traten bei Patienten vermehrt Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Schwindel, Hitzewallungen, Würgen und Dyspnoe auf. Sollte es zu einer Überdosis kommen, sollte der Patient symptomatisch behandelt werden, bei Bedarf sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: A06AX Sonstige Laxativa, ATC-Code: A06AX03

Wirkmechanismus

Lubiproston ist ein Proston, ein lokal wirkender Chloridkanal-Aktivator, der die Sekretion einer chloridreichen Darmflüssigkeit fördert, ohne die Elektrolytkonzentrationen im Serum zu verändern. Lubiproston entfaltet seine Wirkung durch spezifische Aktivierung von CIC-2, einem normalen Bestandteil der apikalen Membran des menschlichen Darms, auf eine von Proteinkinase A unabhängige Weise. Durch die verstärkte Sekretion von Darmflüssigkeit erhöht Lubiproston die Motilität im Darm, erleichtert dadurch den Abgang des Stuhls und lindert die Symptome der chronisch-idiopathischen Verstopfung.

Patch-Clamp-Studien an menschlichen Zelllinien haben gezeigt, dass der Hauptanteil der positiven biologischen Aktivität von Lubiproston und dessen Metaboliten nur am apikalen (luminalen) Teil des gastrointestinalen Epithels beobachtet wird.

Außerdem konnte in Ex-vivo-Studien an ischämischem Schweinedarm gezeigt werden, dass die Aktivierung von CIC-2 durch Lubiproston die Wiederherstellung der Barrierefunktion der Mucosa durch Wiederherstellung von Tight-Junction-Proteinkomplexen stimuliert.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Es wurden drei placebokontrollierte Doppelblindstudien mit ähnlichem Design bei Patienten mit chronisch-idiopathischer Verstopfung durchgeführt. Verstopfung wurde definiert als weniger als drei spontane Defäkationen pro Woche ohne Verwendung einer Notfallmedikation (Klistier oder Suppositorium). Insgesamt wurden 603 Patienten randomisiert; 301 Patienten erhielten zweimal täglich Lubiproston (48 Mikrogramm/Tag) und 302 erhielten zweimal täglich Placebo für 4 Wochen. Der primäre Endpunkt von zwei Studien war die Häufigkeit der spontanen Defäkation in Woche 1; in der dritten Studie war der primäre Endpunkt die Veränderung gegenüber Baseline hinsichtlich der Häufigkeit der spontanen Defäkation in Woche 1. In allen Studien wurde nachgewiesen, dass bei mit Lubiproston behandelten Patienten häufigere spontane Defäkationen vorlagen und die Veränderungen nach der Behandlung gegenüber Baseline hinsichtlich der Häufigkeit der spontanen Defäkationen während Woche 1 im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten signifikant zugenommen hatten. In allen Studien wurden in den Wochen 2–4 der Behandlung ähnliche Resultate beobachtet wie in Woche 1.

In allen Studien konnte gezeigt werden, dass der prozentuale Anteil der Patienten, die spontane Defäkationen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einnahme aufwiesen, bei der Lubiprostongruppe höher war als bei der Placebogruppe: 57 % vs. 37 %, (Studie 1); 63 % vs. 32 %, (Studie 2); 58 % vs. 31 % (Studie 3). Außerdem war die Zeitspanne bis zur ersten spontanen Defäkation in der Lubiproston -Gruppe kürzer als in der Placebogruppe.

Anzeichen und Symptome, die mit Verstopfung im Zusammenhang stehen, wie beispielsweise Bauchauftreibung, Bauchbeschwerden, Stuhlkonsistenz und Anspannung sowie die Einstufung des Schweregrads der Verstopfung und die **Wirksamkeitsbewertung der Behandlung**, wurden mit Lubiproston im Vergleich zu Placebo ebenfalls verbessert.

Die Resultate waren in Subpopulationsanalysen bezüglich Geschlecht, ethnischer Herkunft und älteren Patienten konsistent.

In klinischen Studien wurde ein Elektrolytungleichgewicht nicht als schwerwiegende Nebenwirkung berichtet und bei Patienten unter Behandlung mit Lubiproston wurden keine signifikanten Veränderungen der Serum-Elektrolytwerte beobachtet.

Nach 4 Wochen Behandlung mit zweimal täglich Lubiproston zeigte sich nach Absetzen von Lubiproston kein Absetzphänomen (Rebound-Phänomen).

Es wurden vier offene, klinische Langzeitstudien über die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten, die unter chronisch-idiopathischer Verstopfung litten, durchgeführt. Mit Ausnahme einer Studie wurde

Lubiproston eingenommen wenn nötig. Die gewählte Dosierung betrug 24 Mikrogramm zweimal täglich. Diese Studien schlossen 1087 Patienten ein, die über einen Zeitraum von 24 Wochen (eine der Studien) bzw. 48 Wochen behandelt wurden. Diese Studien belegten, dass Lubiproston Bauchauftreibung, Bauchbeschwerden und den Schweregrad der Verstopfung über die jeweiligen Behandlungsperioden verringerte.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Lubiproston von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Population bei der Behandlung von chronischer Verstopfung zurückgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lubiproston weist nach der oralen Einnahme eine geringe systemische Verfügbarkeit auf, und die Konzentration von Lubiproston im Plasma ist unter der Nachweisgrenze (10 pg/ml). Deshalb können die sonst üblichen pharmakokinetischen Parameter, wie z. B. Area under the curve (AUC), Höchstkonzentration C_{max} und Halbwertszeit $t_{1/2}$ nicht zuverlässig berechnet werden. Die pharmakokinetischen Parameter von M3 (des einzigen messbaren aktiven Metaboliten) wurden jedoch bestimmt. Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von M3, wenn Lubiproston oral eingenommen wird. Auch bestehen zwischen westlichen und japanischen Studienteilnehmern keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Absorption

Die maximale Plasmakonzentration von M3 nach einer einmaligen oralen Dosis von 24 Mikrogramm Lubiproston ist nach ca. 1,10 Stunden zu beobachten. Der C_{max} war 41,5 pg/ml und die mittlere AUC_{0-t} betrug 57,1 pg/Std./ml bei westlichen Studienteilnehmern. Bei westlichen Studienteilnehmern steigt die AUC_{0-t} von M3 proportional zur Dosierung nach je einer einmaligen Dosis von 24 Mikrogramm und 144 Mikrogramm Lubiproston.

Distribution

In-vitro-Proteinbindungsstudien zeigen, dass Lubiproston zu ca. 94 % an menschliche Plasmaproteine gebunden wird.

Biotransformation

Studien zeigen, dass Lubiproston schnell und extensiv metabolisiert wird, und zwar durch Reduktion an der Position 15, β -Oxidation der α -Ketten und ω -Oxidation der ω -Ketten. Diese Biotransformationen scheinen durch die ubiquitär exprimierte Carbonylreduktase vermittelt zu werden. M3, ein aktiver Metabolit von Lubiproston bei Mensch und Tier, wird durch die Reduktion der Carbonylgruppe an der 15-Hydroxy-Gruppe gebildet, die sowohl aus α -Hydroxy- wie auch β -Hydroxy-Epimeren besteht. Tierstudien haben ergeben, dass der Metabolismus von Lubiproston im Magen und Jejunum rasch erfolgt, sehr wahrscheinlich ohne systemische Absorption. Es darf angenommen werden, dass dies beim Menschen gleich ist, und Studien zum Metabolismus von Lubiproston haben gezeigt, dass M3 im Plasma in einer Konzentration von weniger als 10 % der Konzentration der oral verabreichten Lubiproston-Dosis beobachtet wird.

Elimination

Lubiproston konnte im Plasma nicht nachgewiesen werden, M3 hat jedoch eine Halbwertszeit von 0,9 bis 1,4 Stunden. Nach einer einmaligen oralen Dosis von 72 Mikrogramm 3H -markiertem Lubiproston wurden 60 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden und 30 % innerhalb von 168 Stunden im Stuhl nachgewiesen. Lubiproston und M3 werden beim Menschen nur in Spuren im Stuhl gefunden.

Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln

Es wurde eine Studie mit einer einmaligen Dosis von 72 Mikrogramm ³H-markiertem Lubiproston durchgeführt, um die Möglichkeit eines Nahrungsmittelleffekts auf die Absorption, den Metabolismus und die Exkretion von Lubiproston zu evaluieren. Pharmakokinetische Parameter der Gesamtradioaktivität zeigten, dass die C_{max} um 55 % sinkt, während die AUC_{0-∞} unverändert bleibt, wenn Lubiproston zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Nach einer einmaligen oralen Dosis von 24 Mikrogramm Lubiproston betrug bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7 bis 16 Jahren mit chronisch-idiopathischer Verstopfung die mittlere C_{max} bzw. AUC_{0-t} von M3 41,8 pg/ml bzw. 58,5 pg•h/ml. Die Absorption von Lubiproston bei Kindern und Jugendlichen ist mit der bei mit 24 Mikrogramm Lubiproston behandelten erwachsenen Patienten vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Lubiproston in oralen Dosen von bis zu 1.000 mcg/kg/Tag hatte keine Wirkung auf die Fertilität und Reproduktionsfunktion von männlichen und weiblichen Ratten.

Bei Ratten, die während der Organogenese orales Lubiproston in Dosen von bis zu 2.000 mcg/kg/Tag erhielten (ungefähr das 338-fache der maximal beim Menschen basierend auf der Körperoberfläche [mg/m²] empfohlenen Dosis), kam es mit der Dosis von 2.000 mcg/kg/Tag zu vermehrtem Auftreten von früher Absorption und Weichgewebemissbildungen (*Situs inversus*, Gaumenspalte); jedoch waren diese Wirkungen wahrscheinlich die Folge maternaler Toxizität bei dieser Dosis (verringertes Körpergewicht und Nahrungsaufnahme).

Es wurden keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf die Entwicklung bei Kaninchen festgestellt, die während der Organogenese orales Lubiproston in Dosen von bis zu 100 mcg/kg/Tag erhielten (ungefähr das 34-fache der maximal beim Menschen basierend auf der Körperoberfläche [mg/m²] empfohlenen Dosis).

Bei Meerschweinchen führte Lubiproston bei wiederholten Dosen von 10 und 25 mcg/kg/Tag (ca. das 2- bis 6-fache der beim Menschen basierend auf der Körperoberfläche empfohlenen Dosis), die zwischen dem 40. und dem 53. Tag der Trächtigkeit verabreicht wurden, zu Fötusverlust; ein solcher Fötusverlust wurde unter Bedingungen maternaler Toxizität beobachtet. Bei Affen wurde bei Dosen von 10 bis 30 mcg/kg/Tag (ca. das 3- bzw. 10-fache der beim Menschen basierend auf der Körperoberfläche empfohlenen Dosis), die zwischen dem 110. und dem 130. Tag der Trächtigkeit verabreicht wurden, kein Fötusverlust im Zusammenhang mit Lubiproston festgestellt.

Nach oraler Verabreichung an säugende Ratten waren weder Lubiproston noch dessen aktive Metaboliten in der Muttermilch nachweisbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatinekapsel

Gelatine

flüssiges Sorbitol, teilweise dehydriert (E420)

Gereinigtes Wasser

Schwarze Tinte

Zusammensetzung der schwarzen Tinte

Propylenglykol

Schwarzes Eisenoxid

Polyvinylacetatphthalat

Polyethylenglykol

Bestandteile der Kapsel

Mittelkettige Triglyceride (MKT).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen des Behältnisses: 4 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschlossen halten.

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Nicht über 30°C lagern. Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: Innerhalb von vier Wochen nach dem ersten Öffnen aufbrauchen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (PEHD), die einen Viskose-Füllstoff beinhalten, mit Schraubverschluss.

Jede Flasche enthält 28 oder 56Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sucampo Pharma Europe, Ltd.

99 Park Drive

Milton Park

Abingdon

Oxfordshire

OX14 4RY

Großbritannien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2015040035

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.04.2015

Datum der Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION