

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMITIZA 24 microgrammi capsule molli.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 24 microgrammi di lubiprostone.  
Eccipiente: sorbitolo liquido, parzialmente disidratato, meno di 10 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Capsula di forma ovale color ambra, con impressa la dicitura "SPI".

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amitiza è indicato per il trattamento della stipsi cronica idiopatica negli adulti, in caso di risposta inadeguata alla dieta e ad altre misure non farmacologiche (ad es. misure educative, attività fisica).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Negli adulti (età >18 anni)*

La dose raccomandata è una capsula da 24 microgrammi due volte al giorno. Un ciclo di trattamento della stipsi con lubiprostone ha una durata da 2 a 4 settimane.

L'efficacia oltre le 4 settimane non è stata dimostrata in studi controllati con placebo (vedere paragrafo 5.1). Se non vi è alcuna risposta al lubiprostone dopo almeno 2 settimane, il trattamento con lubiprostone deve essere interrotto.

##### *Negli anziani (età >65 anni)*

Non sono necessari cambiamenti del dosaggio in base all'età (vedere paragrafo 5.1).

##### *Popolazione pediatrica (età <18 anni)*

La sicurezza e l'efficacia di lubiprostone nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fornita alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

##### *Pazienti con compromissione renale*

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione renale.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (classe B o C secondo Child-Pugh), la dose iniziale deve essere ridotta a 24 microgrammi (1 capsula una volta al giorno dopo colazione o dopo cena). Qualora questa dose iniziale venga tollerata e non sia stata ottenuta una risposta adeguata dopo un idoneo periodo di tempo, è possibile aumentare la dose alla posologia completa (una capsula da 24 microgrammi due volte al giorno), eseguendo un appropriato monitoraggio della risposta del paziente.

#### Modo di somministrazione

La lubiprostone capsule molli va assunto per via orale a stomaco pieno. Le capsule devono essere deglutite intere, con una sufficiente quantità di acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

La lubiprostone non deve essere utilizzato in pazienti con occlusione intestinale meccanica nota o presunta.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'efficacia del lubiprostone oltre le 4 settimane non è stata dimostrata in studi controllati con placebo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, un ciclo di trattamento con lubiprostone non deve superare le 4 settimane. Il trattamento deve essere interrotto se non vi è alcuna risposta al lubiprostone dopo almeno 2 settimane.

I pazienti che assumono lubiprostone possono manifestare nausea (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, l'assunzione concomitante di cibo (preferibilmente un pasto intero) con lubiprostone può ridurre i sintomi della nausea.

Il lubiprostone non deve essere prescritto a pazienti con diarrea grave. I pazienti devono essere informati dell'eventualità di diarrea nel corso del trattamento. I pazienti devono essere avvertiti della necessità di informare il medico curante in caso di diarrea grave (vedere paragrafo 4.8).

Subito dopo l'assunzione di lubiprostone sono stati segnalati casi di dispnea o fastidio/dolore toracico (solitamente descritto come un senso di costrizione e/o difficoltà di inspirazione); alcuni pazienti hanno interrotto il trattamento (vedere paragrafo 4.8). In genere, questi sintomi si risolvono nel giro di poche ore dalla somministrazione, ma sono stati riportati frequenti casi di recidiva con le dosi successive. Se questi sintomi si presentano, è opportuno che il paziente si rivolga a un medico prima di riprendere il trattamento.

Nei pazienti con sintomi indicativi di ostruzione gastrointestinale, il medico curante deve eseguire una valutazione completa per confermare l'assenza di tale condizione prima di avviare o proseguire la terapia con lubiprostone.

Nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (classe B o C secondo Child-Pugh), il dosaggio iniziale deve essere ridotto a 24 microgrammi (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo Child-Pugh) l'esposizione sistemica al farmaco potrebbe risultare più elevata (vedere paragrafo 4.8). Qualora questa dose iniziale venga tollerata ma non sia stata ottenuta una risposta adeguata dopo un idoneo periodo di tempo, è possibile aumentare la dose alla posologia completa (una capsula da 24 microgrammi due volte al giorno), eseguendo un appropriato monitoraggio della risposta del paziente.

Poiché viene utilizzato come eccipiente il sorbitolo, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica *in vivo*. In base ai risultati ottenuti da studi *in vitro* su microsomi umani, le probabilità di interazioni farmacologiche sono esigue.

Studi *in vitro* su microsomi epatici umani non hanno evidenziato un coinvolgimento degli isoenzimi del citocromo P450 nel metabolismo del lubiprostone. Ulteriori studi *in vitro* indicano un possibile coinvolgimento della carbonil reduttasi microsomiale nell'ampia biotrasformazione del lubiprostone nel metabolita M3.

Inoltre, studi *in vitro* condotti su microsomi epatici umani dimostrano che il lubiprostone non inibisce le isoforme 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 o 2E1 del citocromo P450 e da studi *in vitro* di colture primarie di epatociti umani non sono emerse evidenze di un'induzione delle isoforme 1A2, 2B6, 2C9, e 3A4 del citocromo P450 da parte del lubiprostone.

In base alle informazioni disponibili, non sono previste interazioni farmacologiche mediate dal legame alle proteine plasmatiche o dal citocromo P450 clinicamente significative.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non ci sono dati relativi all'uso del lubiprostone in donne in gravidanza o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Lubiprostone non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le pazienti che iniziano una gravidanza o che hanno in programma una gravidanza devono essere informate dell'opportunità di valutare i rischi e i benefici di una prosecuzione della terapia con lubiprostone durante la gravidanza.

##### *Fertilità*

Il lubiprostone non ha avuto effetti sulla fertilità né sulle funzioni riproduttive dei ratti in entrambi i sessi (vedere paragrafo 5.3).

##### *Allattamento*

Non è noto se il lubiprostone o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Studi su animali non hanno rilevato la presenza del lubiprostone né dei suoi metaboliti attivi nel latte materno dopo la somministrazione orale di lubiprostone. Tuttavia, il rischio per i neonati/infanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con lubiprostone tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi degli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### a) Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lubiprostone è stata esaminata su 301 pazienti in 3 studi clinici pivotali. Nel corso di questi studi clinici pivotali condotti su lubiprostone è stata segnalata una serie di reazioni avverse al farmaco. La reazione avversa al farmaco più comune segnalata dai pazienti che hanno assunto lubiprostone è stata la nausea; sono stati segnalati frequentemente anche casi di diarrea e cefalea. Gli eventi avversi scaturiti dal trattamento hanno determinato l'interruzione prematura dello studio per

l'8% dei pazienti che partecipavano agli studi clinici pivotal.

b) Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Reazioni avverse al farmaco emerse dalle sperimentazioni cliniche e dall'esperienza post-marketing in pazienti adulti

Gli eventi seguenti, presentati nella Tabella 1 sottostante, sono stati identificati come reazioni avverse al farmaco. La frequenza comprende tutti gli eventi segnalati di intensità lieve, moderata o grave.

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e riportate in base alla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse al farmaco sono presentate, all'interno di ciascuna classe di frequenza, in ordine di gravità decrescente.

Gli eventi denotati da una frequenza "non nota" sono stati identificati durante la sorveglianza post-marketing.

**Tabella 1: Reazioni avverse al lubiprostone dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing nei pazienti adulti**

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, ≤1/100)	Non nota (dal post-marketing)
Patologie cardiache		Palpitazioni*		Tachicardia (incluso l'aumento della frequenza cardiaca)
Patologie gastrointestinali	Nausea*	Diarrea* Distensione addominale* Flatulenza* Fastidio addominale* Dolore addominale* Dispepsia*	Vomito*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema (anche periferico)* Fastidio al torace*	Dolore toracico*	Sindrome simil-influenzale
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità ('reazioni di tipo allergico')
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari*	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea* Capogiri*	Sincope*	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*		Tensione alla gola
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Iperidrosi		Eruzione cutanea/ orticaria
Patologie vascolari		Vampate di calore*		

\*Reazione avversa al farmaco osservata sia durante le sperimentazioni cliniche sia nella sorveglianza post-marketing.

c) Descrizione di reazioni avverse specifiche

*Nausea*

La nausea è stata la reazione avversa al farmaco più comunemente osservata durante gli studi clinici pivotali su lubiprostone: il 23,6% dei pazienti ha infatti riferito almeno un evento di nausea correlata al trattamento; tra questi pazienti, tuttavia, il 93% ha riferito solo un unico episodio nel corso del trattamento con lubiprostone. Di tutti gli eventi di nausea segnalati, il 93,7% è stato di intensità da lieve a moderata; nel 4,0% dei casi si è avuta un'interruzione del trattamento a seguito della nausea. È stato riscontrato che la somministrazione di lubiprostone a stomaco pieno riduce i sintomi della nausea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Diarrea*

Negli studi clinici pivotal su lubiprostone, l'8,3% dei pazienti che hanno assunto lubiprostone due volte al giorno ha manifestato diarrea come reazione avversa al farmaco; il maggior numero dei casi di diarrea (89,7%) è stato considerato di intensità da lieve a moderata, e solo l'1,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa della diarrea.

### *Dispnea*

Negli studi clinici pivotal sono stati segnalati casi di dispnea come reazioni avverse al farmaco; questo fenomeno ha interessato l'1,7% della popolazione trattata. Sebbene nessuna di queste reazioni avverse al farmaco sia stata classificata come grave, alcuni pazienti hanno interrotto il trattamento durante lo studio per questo motivo. Sono stati segnalati casi di dispnea durante l'uso di lubiprostone nel periodo post-marketing. Nella maggioranza dei casi gli eventi non sono stati classificati come eventi avversi gravi, ma alcuni pazienti hanno interrotto la terapia a causa della dispnea. Questi eventi sono stati di solito descritti come caratterizzati da un senso di costrizione al torace e/o difficoltà di inspirazione, e in genere hanno avuto un esordio acuto nei 30-60 minuti successivi all'assunzione della prima dose. In genere, si sono risolti nel giro di poche ore dalla somministrazione, ma sono stati riportati frequenti casi di recidiva con le dosi successive (vedere paragrafo 4.4).

#### d) Popolazioni speciali

##### *Pazienti con compromissione epatica*

È stata condotta una sperimentazione clinica per confrontare il profilo farmacocinetico e di sicurezza di lubiprostone in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (classe B o C secondo Child-Pugh) rispetto a soggetti di controllo sani. Dopo la somministrazione di lubiprostone sono stati riferiti eventi avversi in circa la metà dei soggetti con compromissione epatica e in nessuno dei soggetti di controllo sani. Fra gli eventi avversi correlati al trattamento vi erano diarrea, secchezza delle fauci e cefalea, di intensità per lo più lieve. Si è osservato un numero tendenzialmente crescente di eventi avversi riferiti da soggetti con compromissione epatica grave, nonché dai soggetti cui era stata somministrata una dose più elevata del farmaco. I risultati relativi alla sicurezza in questa sperimentazione indicano che l'aggiustamento della posologia migliora la tollerabilità al farmaco nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

##### *Popolazione anziana*

Negli studi clinici le frequenze della maggior parte delle singole reazioni avverse al farmaco non sono risultate sensibilmente diverse nelle varie fasce d'età né nei diversi gruppi di trattamento.

## **4.9 Sovradosaggio**

In uno studio clinico i soggetti che avevano ricevuto dosaggi sovratrapeutici di lubiprostone (144 microgrammi; 6 volte la dose singola raccomandata) hanno riferito vari eventi avversi con un'incidenza superiore a quella osservata nel caso della dose raccomandata. Nello specifico, i soggetti hanno accusato una maggiore frequenza di nausea, diarrea, vomito, capogiri, vampate di calore/rossore, conati di vomito e dispnea. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere trattati sintomaticamente e devono essere adottate misure di supporto secondo necessità.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: A06AX altri lassativi, codice ATC : A06AX03

## Meccanismo d'azione

Il lubiprostone è un prostanoide, un attivatore del canale del cloro che agisce localmente intensificando una secrezione intestinale ricca di ioni cloro senza alterare le concentrazioni di elettroliti nel siero. Il lubiprostone agisce attivando specificamente il ClC-2, un normale componente della membrana apicale dell'intestino umano, in modo indipendente dalla protein-chinasi A. Grazie all'aumento della secrezione intestinale, il lubiprostone aumenta la motilità intestinale facilitando quindi il passaggio delle feci e alleviando i sintomi associati alla stipsi cronica idiopatica.

Studi di patch-clamping su linee cellulari umane hanno indicato che la maggior parte dell'attività biologica benefica esercitata dal lubiprostone e dai suoi metaboliti si osserva solo nella porzione apicale (luminale) dell'epitelio gastrointestinale.

Inoltre, in studi *ex vivo* condotti su intestini porcini ischemici è stato dimostrato che l'attivazione del ClC-2 da parte del lubiprostone stimola il recupero funzionale della barriera mucosa attraverso il ripristino di complessi proteici a giunzione stretta.

## Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti tre studi in doppio cieco controllati con placebo, di disegno analogo, su pazienti affetti da stipsi cronica idiopatica. La stipsi è stata definita da un numero di evacuazioni spontanee settimanali inferiori a tre in assenza di ricorso a farmaci di soccorso (clisteri o supposte). Sono stati randomizzati in totale 603 pazienti: 301 hanno ricevuto lubiprostone due volte al giorno (48 microgrammi/die) e 302 hanno ricevuto placebo due volte al giorno, per 4 settimane. L'endpoint primario dei due studi era costituito dalla frequenza di evacuazioni spontanee durante la prima settimana; nel terzo studio, l'endpoint primario era la variazione nella frequenza di evacuazioni spontanee dal basale alla prima settimana. Tutti gli studi hanno dimostrato che i pazienti trattati con lubiprostone presentavano una frequenza maggiore di evacuazioni spontanee e una variazione post-trattamento rispetto al basale significativamente in aumento nella frequenza delle evacuazioni spontanee durante la prima settimana, in confronto ai pazienti trattati con placebo. In tutti gli studi, sono stati osservati risultati simili a quelli della prima settimana anche durante le settimane 2-4 di terapia.

La lubiprostone ha dimostrato in tutti gli studi un aumento della percentuale di pazienti che hanno ottenuto evacuazioni spontanee nelle prime 24 ore successive alla somministrazione rispetto al placebo: 57% vs. 37%, (Studio n. 1); 63% vs. 32%, (Studio n. 2); 58% vs. 31% (Studio n. 3). Il lubiprostone ha inoltre dimostrato di ridurre complessivamente il tempo alla prima evacuazione spontanea rispetto al placebo.

Anche i segni e i sintomi correlati alla stipsi, come gonfiore addominale, fastidio addominale, consistenza delle feci e sforzo, nonché il livello di gravità della stipsi e le valutazioni dell'efficacia del trattamento sono risultati migliori con lubiprostone rispetto al placebo. I risultati sono stati comparabili nelle analisi di sottopopolazione in base a sesso, razza e pazienti anziani.

Gli studi clinici non hanno segnalato reazioni avverse gravi di squilibrio elettrolitico, né si sono osservate variazioni clinicamente significative nei livelli sierici di elettroliti nei pazienti in terapia con lubiprostone.

Dopo 4 settimane di trattamento con lubiprostone due volte al giorno, la sospensione del trattamento non ha determinato effetto rebound.

Sono stati condotti quattro studi in aperto a lungo termine in pazienti con stipsi cronica idiopatica. Ad eccezione che in un studio, Lubiprostone è stato utilizzato in base alla necessità. La dose di Lubiprostone scelta è stata di 24 microgrammi due volte al giorno. Questi studi hanno compreso 1087 pazienti che sono stati trattati per 24 (uno studio) o 48 settimane. Questi studi hanno dimostrato che Lubiprostone riduce il gonfiore addominale, il fastidio addominale e la gravità della stitichezza durante il periodo di trattamento prescelto.

## Popolazione pediatrica

L'Agencia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con lubiprostone in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della stipsi cronica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La biodisponibilità sistemica del lubiprostone in seguito alla somministrazione per via orale è bassa e le concentrazioni plasmatiche di lubiprostone sono inferiori al livello di quantificazione (10 pg/ml). Pertanto, non è possibile calcolare in modo attendibile i normali parametri farmacocinetici come l'area sotto la curva (AUC), la  $C_{max}$  e il  $t_{1/2}$ . Tuttavia, sono stati caratterizzati i parametri farmacocinetici di M3 (l'unico metabolita attivo misurabile). Il genere non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di M3 in seguito alla somministrazione per via orale di lubiprostone. Inoltre non vi sono differenze evidenti nella farmacocinetica tra i soggetti delle sperimentazioni cliniche di etnia occidentale e giapponese.

### Assorbimento

Il picco plasmatico di M3 dopo una singola dose orale di 24 microgrammi di lubiprostone si verifica dopo circa 1,10 ore. La  $C_{max}$  è stata pari a 41,5 pg/ml e l' $AUC_{0-t}$  media è stata di 57,1 pg/h/ml nei soggetti di etnia occidentale. L' $AUC_{0-t}$  di M3 aumenta proporzionalmente alla dose dopo somministrazione di dosi singole di 24 microgrammi e 144 microgrammi di lubiprostone nei soggetti di etnia occidentale.

### Distribuzione

Studi *in vitro* sul legame alle proteine indicano che il lubiprostone si lega per circa il 94% alle proteine plasmatiche umane.

### Biotrasformazione

Gli studi indicano che il lubiprostone viene metabolizzato rapidamente e ampiamente mediante riduzione alla posizione 15,  $\beta$ -ossidazione della catena  $\alpha$  e  $\omega$ -ossidazione della catena  $\omega$ . Queste reazioni sembrano essere mediate dalla carbonil reduttasi, espressa ubiquitariamente. M3, un metabolita attivo del lubiprostone sia nell'uomo sia negli animali, si forma dalla riduzione del gruppo carbonilico in corrispondenza del gruppo 15-idrossi, e consta sia di  $\alpha$ -idrossi che di  $\beta$ -idrossiepimeri. Studi animali hanno dimostrato che il lubiprostone viene metabolizzato rapidamente nello stomaco e nel digiuno, molto probabilmente in assenza di assorbimento sistemico. Si presume che lo stesso avvenga nell'uomo, e studi sul metabolismo del lubiprostone hanno dimostrato la presenza di M3 nel plasma a concentrazioni inferiori al 10% della concentrazione della dose orale somministrata di lubiprostone.

### Eliminazione

Non è stato possibile rilevare la presenza di lubiprostone nel plasma; tuttavia, il  $t_{1/2}$  di M3 varia da 0,9 a 1,4 ore. Dopo una singola dose orale di 72 microgrammi di lubiprostone marcato con  $^3H$ , il 60% della radioattività totale somministrata è stata riscontrata nelle urine entro le 24 ore e il 30% della radioattività totale somministrata è stata riscontrata nelle feci entro le 168 ore. Lubiprostone e M3 sono rilevati solo in tracce nelle feci.

### Effetto del cibo

È stato condotto uno studio con una singola dose da 72 microgrammi di lubiprostone marcato con  $^3H$  per valutare il potenziale effetto esercitato dal cibo sull'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione di lubiprostone. I parametri farmacocinetici della radioattività totale hanno dimostrato che la  $C_{max}$  si riduceva del 55%, mentre l' $AUC_{0-\infty}$  rimaneva immutata quando il lubiprostone veniva somministrato



insieme a un pasto ad elevato contenuto lipidico.

### Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e 16 anni affetti da stipsi cronica i valori medi di  $C_{max}$  e  $AUC_{0-t}$  di M3 erano pari a 41,8 pg/ml e 58,5 pg·h/ml, rispettivamente, dopo una singola dose orale di 24 microgrammi di lubiprostone. L'assorbimento del lubiprostone nei pazienti pediatrici è sovrapponibile a quello dei pazienti adulti trattati con 24 microgrammi di lubiprostone.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità e potenziale cancerogeno.

Il lubiprostone a dosi orali fino a 1000 microgrammi/kg/die non ha avuto effetti sulla fertilità o sulle funzioni riproduttive dei ratti in entrambi i sessi.

Nei ratti cui è stato somministrato lubiprostone per via orale durante l'organogenesi, a dosi fino a 2000 microgrammi/kg/die (circa 338 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea { $mg/m^2$ }) è stato osservato un aumento delle incidenze di riassorbimento precoce e malformazioni dei tessuti molli (*situs inversus*, palatoschisi) alla dose di 2000 microgrammi/kg/die. Tuttavia, a questa dose tali effetti erano probabilmente dovuti alla tossicità materna (calo ponderale e riduzione dell'assunzione di cibo).

Non si sono osservati effetti correlati al trattamento sullo sviluppo dei conigli cui è stato somministrato lubiprostone per via orale durante l'organogenesi, a dosi fino a 100 microgrammi/kg/die (circa 34 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea { $mg/m^2$ }).

Nelle cavie il lubiprostone ha provocato perdita del feto a dosi ripetute di 10 e 25 microgrammi/kg/die (pari rispettivamente a circa 2 e 6 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea) somministrate dal 40° al 53° giorno di gestazione; le perdite sono state osservate in condizioni di tossicità materna. Nelle scimmie non sono stati osservati casi di perdita del feto correlata al lubiprostone a dosi di 10 e 30 microgrammi/kg/die (rispettivamente circa 3 e 10 volte la dose raccomandata nell'uomo in base alla superficie corporea) somministrate dal 110° al 130° giorno di gestazione.

Né il lubiprostone né il suo metabolita attivo sono stati rilevati nel latte materno dopo la somministrazione per via orale a ratte che allattavano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Capsula di gelatina

Gelatina

Sorbitolo liquido, parzialmente disidratato (E420)

Acqua purificata

Inchiostro nero

#### Composizione dell'inchiostro nero

Glicole propilenico

Ossido di ferro nero

Polivinilacetato ftalato

Glicole polietilenico

Contenuto delle capsule  
Trigliceridi a catena media (MCT).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

Prima della prima apertura del contenitore: 4 anni.  
Dopo la prima apertura del contenitore: 4 settimane.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il contenitore ben chiuso.  
Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.  
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non congelare.  
Dopo la prima apertura del contenitore: utilizzare il medicinale entro quattro settimane dalla prima apertura.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti un batuffolo di rayon con tappo a vite.  
Ogni flacone contiene 28 o 56 capsule.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sucampo Pharma Europe,Ltd.  
99 Park Drive  
Milton Park  
Abingdon  
Oxfordshire  
OX14 4RY  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043833019 - 28 capsule in flacone HDPE  
043833021 - 56 capsule in flacone HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 2 Julio 2015  
Data del primo rinnovo:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**