

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Colopridix 1 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg prukaloprida (v obliki prukalopridijevega sukcinata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 143,8 mg laktoze (brezvodne).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete, premera 7,9 – 8,4 mm, z vtisnjeno oznako „P1“ na eni strani in brez vtisnjene oznake na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Colopridix je indicirano za simptomatsko zdravljenje kroničnega zaprtja pri odraslih, ki z odvajali ne dosežejo ustreznega olajšanja.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Odrasli:* 2 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje, ob katerem koli času dneva.

Zaradi specifičnega načina delovanja prukaloprida (stimulacija propulzivne motilitete) se ne pričakuje, da bo jemanje dnevnega odmerka večjega od 2 mg povečalo učinkovitost.

Če vnos prukaloprida enkrat na dan ni učinkovit po 4 tednih zdravljenja, je treba bolnika ponovno pregledati in pretehtati koristi nadaljevanja zdravljenja.

Učinkovitost prukaloprida je bila ugotovljena v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah v obdobju do 3 mesecev. Učinkovitost zdravljenja, daljšega od treh mesecev, v študijah, nadzorovanih s placebom, ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1). V primeru dolgotrajnega zdravljenja je treba v rednih razmikih oceniti koristi.

#### Posebne populacije

*Starejši bolniki (> 65 let):* zdravljenje se začne z 1 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2); po potrebi se lahko odmerek zveča na 2 mg enkrat na dan.

*Bolniki z ledvično okvaro:* odmerek za bolnike s hudo ledvično okvaro ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) je 1 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka.

*Bolniki z jetrno okvaro:* zdravljenje pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh stopnja C) se začne z odmerkom 1 mg enkrat na dan, ki se ga lahko poveča na 2 mg, če je to potrebno za izboljšanje

učinkovitosti in če bolnik odmerka 1 mg dobro prenaša (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Pediatrična populacija:* zdravilo Colopridix se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ledvične okvare, pri katerih je potrebna dializa.
- Perforacija ali obstrukcija črevesa zaradi strukturne ali funkcijske okvare črevesne stene, obstruktivni ileus, huda vnetna stanja črevesa, kot so Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis in toksični megakolon/megarektum.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ledvično izločanje je glavni način izločanja prukaloprida (glejte poglavje 5.2). Pri osebah s hudo ledvično okvaro se priporoča odmerka 1 mg (glejte poglavje 4.2).

Pri predpisovanju prukaloprida bolnikom s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C) je potrebna previdnost, ker je glede uporabe pri bolnikih s hudo okvaro jeter podatkov malo (glejte poglavje 4.2).

Podatkov o varnosti in učinkovitosti prukaloprida za uporabo pri bolnikih s hudimi in klinično nestabilnimi spremljevalnimi boleznimi (tj. srčno-žilnimi boleznimi ali pljučnimi boleznimi, nevrološkimi ali psihiatričnimi motnjami, rakom ali aidsom in drugimi boleznimi endokrinega sistema) je malo. Pri predpisovanju prukaloprida bolnikom s temi stanji je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih z aritmijami ali ishemično boleznijo srca v anamnezi.

V primeru hude diareje se lahko učinkovitost peroralnih kontraceptivov zmanjša. Priporočljiva je uporaba dodatne kontracepcijske metode, da bi preprečili morebitno neučinkovitost peroralne kontracepcije (glejte informacije, priložene peroralnemu kontraceptivu).

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Prukaloprid ima nizek farmakokinetični interakcijski potencial. V velikem obsegu se izloča nespremenjen v urin (približno 60 % odmerka), *in vitro* presnova pa je zelo počasna.

Prukaloprid v *in vitro* študijah mikrosomov človeških jeter pri terapevtsko pomembnih koncentracijah ni zaviral specifičnega delovanja CYP450.

Čeprav je prukaloprid lahko šibek substrat za P-glikoprotein (P-GP), ni zaviralec P-GP pri klinično pomembnih koncentracijah.

#### Učinki prukaloprida na farmakokinetiko drugih zdravil

Pri sočasnem dajanju prukaloprida so opazili 30-odstotno povečanje koncentracij eritromicina v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan.

Prukaloprid ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko varfarina, digoksina, alkohola, paroksetina ali peroralnih kontraceptivov.

#### Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko prukaloprida

Ketokonazol (200 mg dvakrat na dan), močan zaviralec CYP3A4 in P-GP, je povečal sistemsko izpostavljenost prukalopridu za približno 40 %. Ta učinek je prešibek, da bi bil klinično pomemben.

Interakcije podobnega obsega lahko pričakujemo pri drugih močnih zaviralcih P-GP, kot so verapamil, ciklosporin A in kinidin.

Terapevtski odmerki probenecida, cimetidina, eritromicina in paroksetina niso vplivali na farmakokinetiko prukaloprida.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s prukalopridom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi prukaloprida pri nosečnicah je malo. Med kliničnimi študijami so bili opaženi primeri spontanega splava, čeprav zaradi sočasne prisotnosti drugih dejavnikov tveganja, povezava s prukalopridom ni znana. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja in razvoj (vključno z nosečnostjo, razvojem zarodka/plodu, porodom ali postnatalnim razvojem) (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Colopridix se ne priporoča v nosečnosti ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

##### Dojenje

Študija pri ljudeh je pokazala, da se prukaloprid izloča v materino mleko. Pri terapevtskih odmerkih zdravila Colopridix se ne pričakuje učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh pri ženskah, ki so med uporabo zdravila Colopridix redno dojile, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Colopridix, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Študije na živalih kažejo, da ni vpliva na plodnost moških ali žensk.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Colopridix ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so v kliničnih študijah opazili vrtoglavico in utrujenost, predvsem prvi dan zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V celostni analizi 17 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij, je v študijah prukaloprid peroralno prejelo približno 3300 bolnikov s kroničnim zaprtjem. Od teh bolnikov jih je več kot 1500 prejelo prukaloprid v priporočenem odmerku 2 mg na dan, medtem ko je bilo približno 1360 bolnikov zdravljenih s 4 mg prukaloprida na dan. Najpogostejše poročani neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s prukalopridom v odmerku 2 mg, so glavobol (17,8 %) in prebavni simptomi (bolečine v trebuhu (13,7 %), navzea (13,7 %) ali diareja (12,0 %)). Neželeni učinki se večinoma pojavijo ob začetku zdravljenja in običajno izzvenijo v nekaj dneh nadaljnjega zdravljenja. O drugih neželenih učinkih so poročali občasno. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

##### Pregleden seznam neželenih učinkov

V nadzorovanih kliničnih študijah pri priporočenem odmerku 2 mg so poročali o naslednjih neželenih učinkih, po pogostnosti, ki je definirana kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po

padajoči resnosti. Pogostnost je izračunana na podlagi celostne analize 17 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij.

| <b>Preglednica 1: Neželeni učinki, povezani z uporabo prukaloprida</b> |                              |                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                 | <b>Kategorija pogostosti</b> | <b>Neželeni učinek zdravila</b>                                 |
| Presnovne in prehranske motnje                                         | Pogosti                      | zmanjšan apetit                                                 |
| Bolezni živčevja                                                       | Zelo pogosti                 | glavobol                                                        |
|                                                                        | Pogosti                      | omotica                                                         |
|                                                                        | Občasni                      | tremor, migrena                                                 |
| Srčne bolezni                                                          | Občasni                      | palpitacije                                                     |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta                          | Občasni                      | vertigo                                                         |
| Bolezni prebavil                                                       | Zelo pogosti                 | navzea, diareja, bolečine v trebuhu                             |
|                                                                        | Pogosti                      | bruhanje, dispepsija, flatulenca, nenormalni zvoki v prebavilih |
|                                                                        | Občasni                      | rektalna krvavitev                                              |
| Bolezni sečil                                                          | Občasni                      | polakisurija                                                    |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije                        | Pogosti                      | utrujenost                                                      |
|                                                                        | Občasni                      | pireksija, splošno slabo počutje                                |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Po prvem dnevu zdravljenja so o najbolj pogostih neželenih učinkih poročali s podobno pojavnostjo (ne več kot 1 % razlike v pojavnosti med prukalopridom in placebom), tako pri bolnikih, ki so med zdravljenjem prejeli prukaloprid, kot pri tistih, ki so prejeli placebo - z izjemo navzee in diareje, ki sta se še vedno pogosteje pojavljali med zdravljenjem s prukalopridom, vendar je bila razlika manj izrazita (razlika v pojavnosti med prukalopridom in placebom 1,3 % oziroma 3,4 %).

O palpitacijah so poročali pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 0,9 % bolnikov, ki so prejeli 1 mg prukaloprida, 0,9 % bolnikov, ki so dobivali 2 mg prukaloprida, in 1,9 % bolnikov, ki so prejeli 4 mg prukaloprida. Večina bolnikov je nadaljevala z uporabo prukaloprida. Kot pri katerem koli novem simptomu se morajo bolniki o novem pojavu palpitacij pogovoriti s svojim zdravnikom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V študiji z zdravimi prostovoljci je bila toleranca zdravljenja s prukalopridom dobra ob postopnem povečevanju odmerka do 20 mg enkrat na dan (10-kratni priporočeni terapevtski odmerki). Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo simptomi, ki so posledica prekomerno izraženih znanih farmakodinamskih učinkov prukaloprida ter vključujejo glavobol, navzeo in diarejo. Za preveliko odmerjanje prukaloprida specifičnega zdravljenja ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporno zdravljenje, če je potrebno. Zaradi velike izgube tekočine zaradi diareje ali bruhanja bo morda potrebno odpraviti elektrolitske motnje.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila proti zaprtju, oznaka ATC: A06AX05.

##### Mehanizem delovanja

Prukaloprid je dihidrobenzofurankarboksamid z gastrointestinalnim prokinetičnim delovanjem. Prukaloprid je selektiven agonist z veliko afiniteto za serotoninski (5-HT<sub>4</sub>) receptor, kar verjetno razloži njegove prokinetične učinke. *In vitro* je bila samo v koncentracijah, ki njegovo afiniteto za receptor 5-HT<sub>4</sub> presegajo vsaj 150-krat, ugotovljena afiniteta za druge receptorje. Pri podganah je prukaloprid *in vivo* v odmerkih nad 5 mg/kg (pri in nad 30–70-kratni klinični izpostavljenosti) povzročil hiperprolaktinemijo, povzročeno zaradi antagonističnega delovanja na receptor D<sub>2</sub>.

Pri psih prukaloprid spremeni vzorce motilitete črevesa s stimulacijo serotoninskega receptorja 5-HT<sub>4</sub>: stimulira proksimalno kolonsko motiliteto, poveča gastroduodenalno motiliteto in pospeši zakasnelo želodčno praznjenje. Poleg tega prukaloprid sproži velike seleče se kontrakcije. Te ustrezajo gibanju črevesne mase pri človeku in zagotavljajo glavno propulzivno silo za odvajanje blata. Pri psih so učinki, opaženi v prebavnem traktu, občutljivi na blokado s selektivnimi antagonisti receptorjev 5-HT<sub>4</sub>, kar kaže, da se opaženi učinki izražajo prek selektivnega delovanja na receptorje 5-HT<sub>4</sub>.

Ti farmakodinamični učinki prukaloprida so bili pri ljudeh s kronično zaprtostjo potrjeni z manometrom v odprti, randomizirani, navzkrižni, za ocenjevalce slepi študiji, v kateri so preučevali učinek prukaloprida v odmerku 2 mg in osmotskega odvajala na gibljivost debelega črevesa, opredeljeno s številom kontrakcij debelega črevesa visoke amplitude (HAPC – High-Amplitude Propagating Contractions, ki se imenujejo tudi velike seleče se kontrakcije). V primerjavi z zdravljenjem zaprtosti, ki deluje z osmotskim učinkom, je prokinetična stimulacija s prukalopridom povečala gibljivost debelega črevesa, izmerjeno s številom HAPC v prvih 12 urah po zaužitju preizkušane zdravila. Klinične pomembnosti ali koristi tega mehanizma delovanja v primerjavi z drugimi odvajali niso raziskali.

##### Klinična učinkovitost in varnost

##### Odrasli

Učinkovitost prukaloprida je bila dokazana v treh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, dvanajsttedenskih, s placebom nadzorovanih študijah, pri osebah, ki so imele kronično zaprtje (n = 1279 oseb, ki so prejemale prukaloprid, 1124 žensk, 155 moških). Odmerki prukaloprida, preučevani v vsaki od teh treh študij, so vključevali 2 mg in 4 mg enkrat na dan. Primarni končni cilj

učinkovitosti je bil delež (%) oseb, pri katerih je bila dosežena normalizacija odvajanja blata, opredeljen kot povprečje treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata (SCBM – Spontaneous, Complete Bowel Movements) na teden, tekom 12- tedenskega obdobja zdravljenja.

Delež bolnic, pri katerih druga odvajala niso privedla do ustreznega olajšanja, zdravljenih s priporočenim odmerkom 2 mg prukaloprida ( $n = 458$ ), ki so dosegle povprečno  $\geq 3$  SCBM na teden, je bil 31,0 % (4. teden) in 24,7 % (12. teden), v primerjavi z 8,6 % (4. teden) in 9,2 % (12. teden), pri bolnicah, ki so prejemale placebo. Klinično pomembno izboljšanje za  $\geq 1$  SCBM na teden - najpomembnejši sekundarni končni cilj učinkovitosti - je bil dosežen pri 51,0 % (4. teden) in 44,2 % (12. teden) bolnic, ki so se zdravile z 2 mg prukaloprida, v primerjavi z 21,7 % (4. teden) in 22,6 % (12. teden) bolnic, ki so prejemale placebo.

Tudi učinki uporabe prukaloprida na spontano odvajanje blata (SBM – Spontaneous Bowel Movements) so bili statistično boljši kot pri uporabi placeba za delež bolnikov s povečanjem  $\geq 1$  SBM/teden, tekom 12-tedenskega obdobja zdravljenja. V 12. tednu je imelo 68,3 % bolnikov, zdravljenih z 2 mg prukaloprida, povprečno zvečanje  $\geq 1$  SBM/teden v primerjavi s 37,0 % bolnikov, ki so prejemali placebo ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

V vseh treh študijah je zdravljenje s prukalopridom povzročilo tudi pomembno izboljšanje potrjenega in za bolezen specifičnega seta meril simptomov (PAC-SYM - Patient Assessment of Constipation-SYMptoms), vključno s trebušnimi (napihnjenost, nelagodje, bolečine in krči) simptomi, simptomi povezanimi z odvajanjem blata (nepopolno odvajanje, lažni alarm, napenjanje, pretrdo blato, premalo blata), in rektalnimi simptomi (boleče odvajanje, pekoč občutek, krvavitev/raztrganine), določenimi 4. in 12. teden. V 4. tednu je bilo razmerje bolnikov z izboljšanjem  $\geq 1$  v primerjavi z izhodiščem na podlestvicah vprašalnika PAC-SYM pri trebušnih, z odvajanjem blata povezanih in rektalnih simptomih 41,3 %; 41,6% oz. 31,3 %, pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg prukaloprida, v primerjavi s 26,9 %, 24,4 % in 22,9 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo. Podobne rezultate so opazili v 12. tednu: 43,4 %; 42,9 % oz. 31,7 %, pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg prukaloprida, v primerjavi s 26,9 %; 27,2 % oz. 23,4 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

V časovnih ocenjevalnih točkah tako 4. kot tudi 12. teden so opažali tudi pomembno korist za številna merila kakovosti življenja, denimo za stopnjo zadovoljstva z zdravljenjem in odvajanjem blata, za telesno in psihosocialno neugodje in skrbi ter težave. V 4. tednu je bil delež bolnikov z izboljšanjem  $\geq 1$  v primerjavi z izhodiščem, na podlestvici vprašalnika bolnikov z zaprtjem o kakovosti življenja (PAC-QOL - Patient Assessment of Constipation-Quality Of Life satisfaction subscale), 47,7 % pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg prukaloprida, v primerjavi z 20,2 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo. Podobne rezultate so opazili v 12. tednu: 46,9 % pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg prukaloprida, v primerjavi z 19,0 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

Poleg tega so učinkovitost, varnost in prenašanje prukaloprida pri moških bolnikih s kronično zaprtostjo ovrednotili v 12-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji ( $n = 370$ ). Primarni končni cilj študije je bil dosežen: v 12-tedenskem dvojno slepem obdobju zdravljenja je imel statistično značilno večji odstotek preizkušancev v skupini, v kateri so prejemali prukaloprid (37,9 %), povprečno  $\geq 3$  SCBM/teden, v primerjavi s preizkušanci v skupini, v kateri so prejemali placebo (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ). Varnostni profil prukaloprida je bil skladen s tistim opaženim pri ženskih bolnicah.

#### Dolgotrajna študija

Učinkovitost in varnost prukaloprida pri bolnikih (starih  $\geq 18$  let) s kronično zaprtostjo so ocenili v 24-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji ( $n = 361$ ). V deležu bolnikov s povprečno tedensko frekvenco treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata (SCBM) (tj. odzivnih bolnikov) v 24-tedenski dvojno slepi fazi zdravljenja ni bilo statističnih razlik ( $p = 0,367$ ) med skupinama s prukalopridom (25,1 %) in placebom (20,7 %). Razlika med zdravljenima skupinama v povprečni tedenski frekvenci treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata od 1. do 12. tedna ni bila statistično značilna, kar ni skladno s 5 drugimi multicentričnimi, randomiziranimi, dvojno slepimi, 12-tedenskimi, s placebom nadzorovanimi študijami, ki so na tej

časovni točki dokazale učinkovitost pri odraslih bolnikih. Iz te študije zato ni mogoče sklepati o učinkovitosti. Vendar podatki v celoti, vključno s tistimi iz drugih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, 12-tedenskih študij, podpirajo učinkovitost prukaloprida. Varnostni profil prukaloprida v tej 24-tedenski študiji je bil skladen s tistim v prejšnjih, 12-tedenskih študijah.

Pokazalo se je, da prukaloprid ne povzroča povratnega fenomena ali odvisnosti.

#### Podrobna študija Q-T

Izvedena je bila podrobna študija Q-T, da bi ocenili učinke prukaloprida na interval Q-T pri terapevtskem (2 mg) in supratrapevtskem odmerku (10 mg), ter primerjana z učinki placeba in pozitivne kontrole. Študija ni pokazala pomembnih razlik med prukalopridom in placebom v kateremkoli odmerku, na podlagi povprečnih meritev intervala Q-T in analize odstopajočih meritev. To je potrdilo rezultate dveh s placebom nadzorovanih študij Q-T. V dvojno slepih kliničnih študijah je bila pogostnost s Q-T povezanih neželenih učinkov in ventrikularnih aritmij majhna in primerljiva s placebom.

#### Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost prukaloprida pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 18 let) s funkcionalno zaprtostjo so ocenili v 8-tedenskem dvojno slepem, s placebom nadzorovanim preskušanju (n = 213), ki mu je sledila 16-tedenska odprta študija, nadzorovana s primerjalnim zdravilom (polietilenglikol 4000), s trajanjem do 24 tednov (n = 197). Začetni odmerek pri otrocih s telesno maso ≤ 50 kg je bil 0,04 mg/kg/dan s postopnim povečanjem od 0,02 do 0,06 mg/kg/dan (do največ 2 mg na dan), apliciran v obliki peroralne raztopine prukaloprida ali ustreznega placeba. Otroci s telesno maso > 50 kg so dobivali odmerek 2 mg/dan v obliki tablet prukaloprida ali ustreznega placeba.

Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot povprečno tri ali več spontanah odvajanj blata (SBM) tedensko in povprečno največ ena epizoda fekalne inkontinence na dva tedna. Rezultati študije niso pokazali razlike v učinkovitosti med prukalopridom in placebom – odziv je bil pri prukalopridu 17 % in pri placebu 17,8 % (p = 0,9002). Bolniki so v glavnem dobro prenašali prukaloprid. Incidenca preskušancev, pri katerih se je med zdravljenjem pojavil vsaj en neželeni učinek (TEAE - Treatment-Emergent Adverse Event), je bila podobna v skupini s prukalopridom (69,8 %) in v skupini, ki je prejela placebo (60,7 %). Na splošno je bil varnostni profil prukaloprida pri otrocih enak kot pri odraslih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Prukaloprid se hitro absorbira; po enkratnem peroralnem odmerku 2 mg je bila vrednost  $C_{max}$  dosežena v 2–3 urah. Absolutna biološka uporabnost je > 90 %. Sočasno jemanje hrane ne vpliva na peroralno biološko uporabnost prukaloprida.

#### Porazdelitev

Prukaloprid se obsežno porazdeli in ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{dss}$ ) 567 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 30 % prukaloprida.

#### Biotransformacija

Presnova ni glavni način izločanja prukaloprida. *In vitro* je jetna presnova človeka zelo počasna in so odkrite samo manjše količine presnovkov. V študiji peroralnega odmerka z radioaktivno označenim prukalopridom pri človeku so bile v urinu in blatu odkrite majhne količine sedmih presnovkov. R107504, ki je najpogostejši presnovek v izločkih, je predstavljal 3,2 % uporabljenega odmerka v urinu in 3,1 % v blatu. Drugi presnovki, opredeljeni in izmerjeni v urinu in blatu, so bili R084536 (nastane z N-dealkilacijo), ki predstavlja 3 % odmerka, ter produkti hidroksilacije (3 % odmerka) in N-oksidacije (2 % odmerka). Nespremenjena učinkovina je predstavljalala okoli 92–94 % celotne radioaktivnosti v plazmi. R107504, R084536 in R104065 (ki nastanejo z O-demetilacijo) so bili opredeljeni kot manjši presnovki v plazmi.

### Izločanje

Velika frakcija učinkovine se izloči nespremenjena (60–65 % uporabljenega odmerka v urinu in okoli 5 % v blatu). Ledvično izločanje nespremenjenega prukaloprida vključuje tako pasivno filtracijo kot tudi aktivno sekrecijo. Hitrost očistka prukaloprida iz plazme znaša povprečno 317 ml/min. Njegova končna razpolovna doba je približno en dan. Stabilno stanje se doseže v treh do štirih dneh. Pri enkratnem dnevnem zdravljenju z 2 mg prukaloprida plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja nihajo med najnižjimi in najvišjimi vrednostmi 2,5 oziroma 7 ng/ml. Razmerje kopičenja po enkratnem dnevnem odmerku je segalo od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukaloprida je sorazmerna odmerku v terapevtskem razponu in izven njega (preskušeno do 20 mg). Prukaloprid enkrat na dan kaže časovno neodvisno kinetiko med dolgotrajnim zdravljenjem.

### Posebne populacije

#### Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je navidezni celokupni očistek prukaloprida neodvisen od očistka kreatinina, vendar pa starost, telesna masa, spol ali rasa niso imeli vpliva nanj.

#### Starejši bolniki

Po enkratnem dnevnem odmerku 1 mg so bile največje plazemske koncentracije in AUC prukaloprida pri starejših osebah 26 % do 28 % večje kot pri mladih odraslih. Ta učinek je mogoče pripisati zmanjšani ledvični funkciji pri starejših.

#### Ledvična okvara

V primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo so bile plazemske koncentracije prukaloprida po enkratnem 2 mg odmerku pri osebah z blago ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/min) oz. zmerno ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/min) ledvično okvaro v povprečju 25 % oziroma 51 % večje. Pri osebah s hudo ledvično okvaro ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) so bile plazemske koncentracije 2,3-krat večje kot pri zdravih osebah (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### Jetrna okvara

Neledvično izločanje prispeva k okoli 35 % celokupnega izločanja. V majhni farmakokinetični študiji sta bili  $C_{max}$  in AUC prukaloprida povprečno 10–20 % večji pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro v primerjavi z zdravimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Razširjen nabor študij farmakološke varnosti s posebnim poudarkom na srčno-žilnih parametrih ni pokazal pomembnih sprememb hemodinamike in iz EKG izpeljanih parametrov (Q-Tc), z izjemo majhnega povišanja srčnega utripa in krvnega tlaka, opaženih pri anesteziranih prašičih po intravenski uporabi, in povišanja krvnega tlaka pri psih pri zavesti po intravenskem bolusu, ki pa ni bilo opaženo pri anesteziranih psih ali po peroralni uporabi pri psih, po kateri so bile dosežene podobne plazemske ravni. V študiji toksičnosti subkutanih odmerkov, opravljeni pri novoskotenih/mladih podganah, starih od 7 do 55 dni, je bila raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level) 10 mg/kg/dan. V primerjavi z otroki pri ljudeh (ki so dobivali dnevne odmerke približno 0,04 mg/kg) so se razmerja izpostavljenosti  $AUC_{0-24h}$  pri vrednosti NOAEL gibala med 21 in 71, kar zagotavlja ustrezno varnostno mejo za klinični odmerek.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
makrogol 4000  
triacetin

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz OPA/Al/PVC-Al v škatlah, ki vsebujejo 14, 28 ali 84 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pontus Pharma d.o.o.  
Ulica kralja Zvonimira 62  
10000 Zagreb  
Hrvaška

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/24/03155/001-003

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 11. 2024

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

30. 6. 2024