

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Стеркор 1 mg филмирани таблетки  
Stercore 1 mg film-coated tablets  
Стеркор 2 mg филмирани таблетки  
Stercore 2 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № <u>20220188/189</u>
Разрешение №
BG/MA/MP - <u>63287-88</u> / <u>09-08-2023</u>
Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg или 2 mg прукалоприд (като сукцинат) (prucalopride (as succinate)).

Помощно вещество с известно действие: лактоза.

Всяка таблетка от 1 mg съдържа 78,02 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 2 mg съдържа 156,012 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

1 mg: Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно означение „10“ от едната страна и гладки от другата с диаметър на ядрото 6 mm.

2 mg: Розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно означение „20“ от едната страна и гладки от другата с диаметър на ядрото 8 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Прукалоприд е показан за симптоматично лечение на хронична констипация при възрастни, на които лаксативите не осигуряват достатъчно облекчение.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

2 mg веднъж дневно със или без храна, по всяко време на деня.

Поради специфичния начин на действие на прукалоприд (стимулиране на пропульсивни движения), не се очаква увеличение на ефикасността при превишаване на дневната доза от 2 mg.

Ако приемът веднъж дневно на прукалоприд не е ефективен след 4-седмично лечение, пациентът трябва да бъде прегледан повторно и да бъде преразгледана ползата от продължаване на лечението.

Ефикасността на прукалоприд е установена чрез двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания за период до 3 месеца. В плацебо-контролирани проучвания не е доказана ефикасност за период повече от три месеца (вижте точка 5.1). В случай на продължително лечение ползата трябва се оценява повторно на редовни интервали от време.



### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст (>65 години)*

Започнете с 1 mg веднъж дневно (вижте точка 5.2); при необходимост дозата може да бъде увеличена до 2 mg веднъж дневно.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

Дозата за пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/мин/1.73 m<sup>2</sup>) е 1 mg веднъж дневно (вижте точки 4.3 и 5.2). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) започват с 1 mg веднъж дневно и може да се увеличи до 2 mg, ако е необходимо подобряване на ефикасността и ако дозата от 1 mg се понася добре (вижте точки 4.4 и 5.2). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

#### *Педиатрична популация*

Прукалоприд не трябва да се прилага при деца и юноши под 18 години (вижте точка 5.1).

### Начин на приложение

Перорално приложение.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бъбречно увреждане, изискващо диализа.

Чревна перфорация или непроходимост поради структурни или функционални нарушения на чревната стена, обструктивен илеус, тежки възпаления на чревния тракт като болест на Крон, улцерозен колит и токсичен мегаколон/ мегаректум.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Основният път на елиминиране на прукалоприд е бъбречната екскреция (вижте точка 5.2). Препоръчителната доза за пациенти с тежко бъбречно увреждане е 1 mg (вижте точка 4.2).

Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на прукалоприд на пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C), поради ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точка 4.2).

Има ограничена информация относно безопасността и ефикасността на прукалоприд за употреба при пациенти с тежко и клинично нестабилно съпътстващо заболяване (напр. сърдечно-съдово или белодробно заболяване, неврологични или психични нарушения, рак или СПИН и други нарушения на ендокринната система). Прукалоприд трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с такива състояния, особено когато се използва при пациенти с анамнеза за аритмии или исхемично сърдечно-съдово заболяване.

В случай на тежка диария ефикасността на пероралните контрацептиви може да бъде намалена и се препоръчва използване на допълнителен контрацептивен метод за предотвратяване на възможна неуспешна перорална контрацепция (вижте информацията за предписване на перорален контрацептив).

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Прукалоприд има нисък потенциал за фармакокинетични взаимодействия. Той се екскретира в голяма степен непроменен в урината (приблизително 60% от дозата) и метаболизма *in vitro* е много бавен.

В терапевтично значими концентрации, прукралоприд не инхибира специфичните CYP450 активности при *in vitro* проучвания при човешки чернодробни микросоми.

Въпреки че прукралоприд може да е слаб субстрат на Р-глюкопротеин (Р-рр), той не е инхибитор на Р-рр при клинично значими концентрации.

*Ефекти на прукралоприд върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти*  
30% увеличение на плазмените концентрации на еритромицин е открито по време на съпътстващо лечение с прукралоприд. Механизмът на това взаимодействие не е изяснен.

Прукалоприд няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на варфарин, дигоксин, алкохол, пароксетин или перорални контрацептиви.

*Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на прукралоприд*  
Кетоконазол (200 mg два пъти дневно), мощен инхибитор на CYP3A4 и на Р-рр, увеличава системната експозиция на прукралоприд с приблизително 40%. Този ефект е прекалено малък, за да е клинично значим.

Взаимодействия с подобно значение може да се очакват при други мощни инхибитори на Р-рр като верапамил, циклоспорин А и хинидин.

Терапевтични дози пробенецид, циметидин, еритромицин и пароксетин не оказват влияние върху фармакокинетиката на прукралоприд.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с прукралоприд.

##### Бременност

Има ограничени данни от употребата на прукралоприд при бременни жени. По време на клинични проучвания са наблюдавани случаи на спонтанен аборт, въпреки че при наличието на други рискови фактори връзката с прукралоприд не е известна. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (включително бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вижте точка 5.3)). Прукралоприд не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не ползват контрацепция.

##### Кърмене

Проучване при хора показва, че прукралоприд се екскретира в кърмата. При терапевтични дози прукралоприд не се очакват въздействия върху новородени кърмачета/ бебета. При липсата на данни при хора, при жени, които кърмят активно, докато приемат прукралоприд, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с прукралоприд като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет

Проучванията при животни не показват въздействие върху мъжкия или женския фертилитет.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Прукалоприд може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като в клинични проучвания са наблюдавани световъртеж и умора, особено през първия ден от лечението (вижте точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

В интегриран анализ на 17 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания прукалоприд е прилаган перорално на около 3300 пациенти с хронична констипация. От тях над 1500 пациенти са получавали препоръчаната доза прукалоприд от 2 mg дневно, докато около 1360 пациенти са лекувани с 4 mg прукалоприд дневно. Най-често докладваните нежелани реакции, свързани с употребата на 2 mg прукалоприд са главоболие (17,8%) и стомашно-чревни симптоми (болки в корема (13,7%), гадене (13,7%) и диария (12,0%)). Нежеланите реакции се проявяват предимно в началото на терапията и обикновено отшумяват в рамките на няколко дни при продължаващо лечение. Понякога са съобщавани и други нежелани реакции. Преобладаващата част от нежеланите реакции са с лека до умерена интензивност.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

При контролирани клинични проучвания с препоръчаната доза от 2 mg са докладвани следните нежелани реакции с честоти, съответстващи на: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са изчислени въз основа на интегриран анализ на 17 двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с прукалоприд

Система/Орган Клас	Категория честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замайване
	Нечести	Тремор, мигрена
Нарушения на сърцето	Нечести	Палпитации
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария, коремна болка
	Чести	Повръщане, диспепсия, флатуленция, необичайни стомашно-чревни звуци
	Нечести	Ректално кървене
Нарушения на бъбреците и уринарния тракт	Нечести	Полакиурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Пирексия, неразположение

##### Описание на избрани нежелани реакции

След първия ден от лечението, най-често докладваните нежелани реакции са със сходни честоти (с разлика в честотата между прукалоприд и плацебо не повече от 1%) по време на терапия с прукалоприд, както и при плацебо, с изключение на гадене и диария, които се появяват по-често по време на терапия с прукалоприд, но по-слабо изразени (разлики в честотата на случаите между прукалоприд и плацебо съответно 1,3% и 3,4%).

Палпитации са докладвани при 0,7% от пациентите, приемащи плацебо, 0,9% от пациентите, приемащи 1 mg прукалоприд, 0,9% от пациентите, приемащи 2 mg прукалоприд и 1,9% от пациентите, приемащи 4 mg прукалоприд. Преобладаващата част от пациентите са продължили



да приемат прукалоприд. Както при всеки нов симптом, пациентите трябва да обсъдят появата на палпитации със своя лекар.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

При проучване при здрави доброволци лечението с прукалоприд се понася добре при предписване на схема с възходящо титриране на дозата до 20 mg веднъж дневно (10 пъти повече от препоръчаната терапевтична доза). Предозирането може да причини симптоми, произтичащи от засилване на известните фармакодинамични ефекти на прукалоприд и включват главоболие, гадене и диария. Няма специфично лечение при предозиване с прукалоприд. При предозиране пациентите трябва да бъдат лекувани симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки при необходимост. Прекомерната загуба на течности поради диария или повръщане може да наложи корекция на електролитните нарушения.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други лекарства при запек, АТС код: A06AX05.

##### Механизъм на действие

Прукалоприд е дихидробензофуранкарбоксамид със стомашно-чревна прокинетична активност. Прукалоприд е селективен агонист на (5-HT<sub>4</sub>) рецептора на серотонин с висок афинитет, което вероятно обяснява неговите прокинетични ефекти. *In vitro*, афинитет към други рецептори е открит само при концентрации, превишаващи неговия афинитет към 5-HT<sub>4</sub> рецептора с поне 150 пъти. При плъхове прукалоприд *in vivo* в дози над 5 mg/kg (около и 30-70 пъти над клиничната експозиция) предизвиква хиперпролактинемия, причинена от антагонистично действие в D<sub>2</sub> рецептора.

##### Фармакодинамични ефекти

При кучета, прукалоприд променя моделите на перисталтика на дебелото черво чрез стимулиране на 5-HT<sub>4</sub> рецептора на серотонин: той стимулира проксималната перисталтика на дебелото черво, подобрява гастродуоденалната перисталтика и ускорява забавеното стомашно изпразване. Освен това, прукалоприд предизвиква гигантски мигриращи контракции. Те са еквивалентни на усилената чревна перисталтика при хората и осигуряват основната пропульсивна сила за дефекация. При кучета наблюдаваните в стомашно-чревния тракт ефекти са чувствителни към блокада със селективни антагонисти на 5-HT<sub>4</sub> рецептора, илюстрирайки проявата на наблюдаваните ефекти чрез селективно действие на 5-HT<sub>4</sub> рецепторите.

Тези фармакодинамични ефекти на прукалоприд са потвърдени с използване на манометрия при хора с хронична констипация в открити, рандомизирани, кръстосани, заслепени за чл. 17, параграф 1, буква а) проучвания, изследващи ефекта от прукалоприд 2 mg и осмотичен лаксатив върху перисталтиката на дебелото черво, съгласно определеното чрез броя на високоамплитудни пропагиращи контракции (ВАПК; наречени също гигантски мигриращи контракции).



сравнение с лечение срещу констипация, което упражнява осмотично действие, прокинетичната стимулация с прукалоприд усилва чревната перисталтика, съгласно измереното чрез броя на ВАПК през първите 12 часа след прием на изследвания продукт. Клиничното значение на този механизъм на действие или клиничната полза от него в сравнение с тези на другите лаксативи, не са проучени.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### Възрастна популация

Ефикасността на прукалоприд е определена от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични плацебо-контролирани проучвания при пациенти с хронична констипация (n=1279 с прукалоприд, 1124 жени, 155 мъже). Проучваните във всяко едно от тези три проучвания дози

прукалоприд включват 2 mg и 4 mg веднъж дневно. Главната крайна точка на ефикасността е съотношението (%) на индивиди, постигнали нормализиране на изпразването на червата, определено като средно значение от три или повече спонтанни, завършени изпражнения на червата (СЗИЧ) на седмица в продължение на 12-седмичен период на лечение.

Процентът пациенти, при които с лаксативи не се постига достатъчно облекчение, лекувани с препоръчителната доза от 2 mg прукалоприд (n=458), които постигат средно  $\geq 3$  СЗИЧ на седмица, е 31,0% (седмица 4) и 24,7% (седмица 12) спрямо 8,6% (седмица 4) и 9,2% (седмица 12) при плацебо. Клинично значимо подобрене  $\geq 1$  СЗИЧ на седмица, най-важната вторична крайна точка за ефикасност, се постига при 51,0% (седмица 4) и 44,2% (седмица 12), лекувани с 2 mg прукалоприд, спрямо 21,7% (седмица 4) и 22,6% (седмица 12) от пациентите на плацебо.

Ефектът на прукалоприд върху спонтанното движение на червата (СДЧ) също се оказва със статистическо превъзходство в сравнение с плацебо за процента пациенти, които са имали увеличение  $\geq 1$  СДЧ/седмица в продължение на 12-седмичния период на лечение. На 12-тата седмица 68,3% от пациентите, лекувани с 2 mg прукалоприд, имат средно увеличение от  $\geq 1$  СДЧ/седмица в сравнение с 37,0% от пациентите на плацебо (p<0,001 спрямо плацебо).

Във всичките три проучвания лечението с прукалоприд води също до значителни подобрения на утвърдения и специфичен за заболяването набор за измерване на симптоми (PAC-SYM), включително коремни (подуване, дискомфорт, болка и крампи), фекални (непълни движения на червата, фалшиви позиви, напъване, прекалено твърди, прекалено малко изпражнения) и ректални симптоми (болезнени движения на червата, парене, кървене/разкъсване), определени на седмица 4 и седмица 12. На 4-тата седмица процентът пациенти с подобрене от  $\geq 1$  в сравнение с изходното ниво в подskalите PAC-SYM за коремни, фекални и ректални симптоми е съответно 41,3%, 41,6%, и 31,3% при пациентите, лекувани с прукалоприд 2 mg, в сравнение с 26,9%, 24,4% и 22,9% при пациентите на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани и през седмица 12: съответно 43,4%, 42,9% и 31,7% при пациентите на 2 mg прукалоприд спрямо 26,9%, 27,2% и 23,4% при пациентите на плацебо (p<0,001 спрямо плацебо).

Наблюдавано е също значително благоприятно въздействие върху определен брой измервания на качеството на живот, като степен на удовлетвореност от лечението и характера на дефекация, физически и психосоциален дискомфорт, притеснения и безпокойства, по време на оценяването както на седмица 4, така и на седмица 12. На 4-тата седмица процентът пациенти с подобрене от  $\geq 1$  в сравнение с изходното ниво за удовлетвореност по подskalата Оценка на запек от пациента – Качество на живот (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life, PAC-QOL) е 47,7% при пациентите, лекувани с прукалоприд 2 mg, в сравнение с 20,2% при пациентите на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани и през седмица 12: 46,9% при пациентите на 2 mg прукалоприд спрямо 19,0% при пациентите на плацебо (p<0,001 спрямо плацебо).

В допълнение ефикасността, безопасността и поносимостта към прукалоприд при пациенти от мъжки пол с хронична констипация са оценени в 12-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (N=370). Главната крайна точка на проучването е изпълнена: статистически значително по-висок процент участници в групата с прукалоприд



(37,9%) имат средно  $\geq 3$  СЗИЧ/седмица в сравнение с участниците в групата за лечение с плацебо (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) в рамките на 12-седмичен двойносляп период на лечение. Профилът на безопасност на прукалоприд съответства на наблюдаваното при пациентите от женски пол.

#### *Дългосрочно проучване*

Ефикасността и безопасността на прукалоприд при пациенти (на възраст  $\geq 18$  години) с хроничен запек са оценени в 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (N=361). В групите на лечение, делът на пациентите със средна честота от  $\geq 3$  спонтанни пълни дефекации (СЗИЧ) на седмица (т.е. отговорили) през 24-седмичната фаза на двойносляпо лечение между прукалоприд (25,1%) и плацебо (20,7%) не е статистически различен ( $p = 0,367$ ). През Седмици 1-12, разликата между групите на лечение в средната честота от  $\geq 3$  СЗИЧ на седмица не е статистически значима, което е несъвместимо с 5-те други многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични, плацебо-контролирани проучвания, демонстриращи ефективността при тази времева точка при възрастни пациенти. Поради това проучването се счита за неубедително по отношение на ефикасността. Съвкупността от данни, включително други двойнослепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания обаче подкрепя ефикасността на прукалоприд. Профилът на безопасност на прукалоприд при това 24-седмично проучване е в съответствие с този, наблюдаван в предишните 12-седмични проучвания.

Прукалоприд не показва възобновяване на симптомите, нито предизвиква зависимост.

#### *QT проучване*

Проведено е изчерпателно QT проучване за оценка на ефектите от прукалоприд за QT интервала с терапевтични (2 mg) и супратерапевтични (10 mg) дози, като те са сравнени с ефектите от плацебо и позитивен контрол. Това проучване не показва значителни разлики между прукалоприд и плацебо за всяка доза, въз основа на средните QT измервания и страничен анализ. Това потвърждава резултатите от две плацебо-контролирани QT проучвания. В двойнослепи клинични проучвания коефициентът на QT-свързани нежелани реакции и камерни аритмии е нисък и сравним с плацебо.

#### *Педиатрична популация*

Ефикасността и безопасността на прукалоприд при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 18 години) с функционална констипация са оценени в 8-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване (N = 213), последвано от 16-седмично отворено, контролирано със сравнителен продукт (полиетилен гликол 4000) проучване с продължителност до 24 седмици (N = 197). Приложената начална доза е 0,04 mg/kg/ден, титрирана между 0,02 и 0,06 mg/kg/ден (до максимум 2 mg дневно) за деца с тегло  $\leq 50$  kg, дадена като перорален разтвор на прукалоприд или съответно плацебо. Деца с тегло  $> 50$  kg получават 2 mg/ден таблетки прукалоприд или съответно плацебо.

Отговор към лечението се дефинира като наличие на средно  $\geq 3$  спонтанни изпражнения на червата (СИЧ) седмично и среден брой епизоди на фекална инконтиненция  $\leq 1$  на 2 седмици. Резултатите от проучването не показват разлика в ефикасността между прукалоприд и плацебо с честоти на отговор от съответно 17% и 17,8% ( $p = 0,9002$ ). Обикновено прукалоприд се понася добре. Заболеваемостта на пациентите с най-малко едно спешно лечение на нежелано събитие (treatment-emergent adverse event, TEAE) е била сходна между групата, лекувана с прукалоприд (69,8%), и групата на лечение с плацебо (60,7%). Профилът на безопасност на прукалоприд при деца е същият както при възрастни.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Прукалоприд се абсорбира бързо; след единична перорална доза от 2 mg при здрави участници Стах се достига за 2-3 часа. Абсолютната перорална бионаличност е  $>90\%$ . Съпътстващият прием на храна не влияе върху пероралната бионаличност на прукалоприд.



### Разпределение

Прукалоприд се разпределя в значителна степен и притежава устойчив обем на разпределение ( $V_{dss}$ ) от 567 литра. Свързането на прукралоприд с плазмените протеини е около 30%.

### Биотрансформация

Метаболизмът не е основният път на елиминиране на прукралоприд. *In vitro* човешкият чернодробен метаболизъм е много бавен и са открити само незначителни количества метаболити. В проучване при хора, приемащи перорална доза маркиран с радиоактивен изотоп прукралоприд, са открити малки количества от седем метаболита в урината и фекалиите. Най-важният от количествена гледна точка метаболит в екскретите, R107504, съставя съответно 3,2% и 3,1% от дозата в урината и фекалиите. Другите метаболити, открити и измерени в урината и фекалиите, са R084536 (образуван чрез N-деалкилиране), съставляващ 3% от дозата, и продукти на хидроксилиране (3% от дозата) и N-окисление (2% от дозата). Непромененото активно вещество съставя около 92-94% от общата радиоактивност в плазмата. R107504, R084536 и R104065 (образуван чрез O-деметиране) са определени като незначителни плазмени метаболити.

### Елиминиране

Голяма част от активното вещество се отделя без промяна (60-65% от приложената доза чрез урината и около 5% чрез фекалиите). Бъбречното отделяне на непроменен прукралоприд включва както пасивна филтрация, така и активно отделяне. Плазменият клирънс на прукралоприд е средно 317 ml/min. Неговият краен полуживот е около един ден. Устойчиво състояние се достига в рамките на три до четири дни. При лечение веднъж дневно с 2 mg прукралоприд устойчивите плазмени концентрации се колебаят между най-ниски и пикови стойности съответно от 2,5 и 7 ng/ml. Съотношението на акумулиране след дозировка веднъж дневно варира от 1,9 до 2,3. Фармакокинетиката на прукралоприд е пропорционална на дозата в рамките на терапевтичния диапазон и извън него (тестван до 20 mg). Прукралоприд веднъж дневно показва независима от времето кинетика по време на продължително лечение.

### Специални популации

#### *Фармакокинетика на популация*

Анализ на фармакокинетиката на популация показва, че очевидният общ клирънс на прукралоприд е свързан с клирънса на креатинин, но възрастта, телесното тегло, полът или расата не оказват влияние.

#### *Пациенти в старческа възраст*

След дозировка веднъж дневно от 1 mg, пиковите плазмени концентрации и AUC на прукралоприд при хора в старческа възраст са с от 26% до 28% по-високи, отколкото при млади възрастни. Този ефект може да бъде приписан на намалената бъбречна функция при хора в старческа възраст.

#### *Бъбречно увреждане*

Сравнени спрямо индивиди с нормална бъбречна функция, плазмените концентрации на прукралоприд след единична доза от 2 mg са средно с 25% и 51% по-високи при индивиди със съответно леки (ClCR 50-79 ml/min) и умерени (ClCR 25-49 ml/min) бъбречни увреждания. При индивиди с тежки бъбречни увреждания (ClCR < 24 ml/min) плазмените концентрации са 2,3 пъти над нивата на здрави индивиди (вижте точки 4.2 и 4.4).

#### *Чернодробно увреждане*

Елиминирането не чрез бъбреците допринася за около 35% от общото елиминиране. При едно ограничено фармакокинетично проучване, C<sub>max</sub> и AUC на прукралоприд са средно 10-20% по-високи при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, в сравнение със здрави доброволци (вижте точки 4.2 и 4.4).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност





Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност и развитие. Разширени серии от проучвания за фармакологична безопасност не показват съответни изменения в хемодинамиката и производните ЕКГ параметри (QTc), с изключение на умерено покачване на сърдечния ритъм и кръвното налягане, наблюдавани при анестезирани прасета след интравенозно въвеждане, и повишаване на кръвното налягане при кучета в съзнание след болусно интравенозно въвеждане, което не е наблюдавано нито при анестезирани кучета, нито след перорално въвеждане при кучета, достигащи подобни плазмени нива. Проучване на подкожната неонатална/ювенилна токсичност, проведено при плъхове на възраст 7-55 дни, дава резултат за NOAEL 10 mg/kg/ден. Съотношенията на експозиция AUC0-24h при NOAEL в сравнение с деца (приемащи доза от приблизително 0,04 mg/kg дневно) варират между 21 и 71, което осигурява задоволителни граници на безопасност за клиничната доза.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетката

Целулоза, микрокристална (E460)

Лактоза монохидрат

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E572)

#### Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

Червен железен оксид (2 mg таблетка)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Пруклоприд (като сукцинат) 1 mg и 2 mg филмирани таблетки са опаковани в Alu/Alu блистери. Налични са опаковки от 7, 14, 28 или 84 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Medochemie Ltd.,  
1 – 10 Constantinoupoleos Str, Limassol 3011, Кипър

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

1 mg:  
Reg. №: 20220188

2 mg:  
Reg. №: 20220189

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2022 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

04/2023

