

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

STERCORE 1 mg filmom obalené tablety

STERCORE 2 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 1 mg alebo 2 mg prukalopridu (ako sukcinát).

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza

Jedna 1 mg tableta obsahuje 78,02 mg monohydrátu laktózy.

Jedna 2 mg tableta obsahuje 156,012 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

1 mg: Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „10“ na jednej strane, hladké na druhej strane, s priemerom jadra 6 mm.

2 mg: Ružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným „20“ na jednej strane, hladké na druhej strane, s priemerom jadra 8 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

STERCORE je určený na symptomatickú liečbu chronickej obstipácie u dospelých, u ktorých podávanie laxatív nevedlo k dostatočnej úľave.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí

2 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa.

V dôsledku špecifického mechanizmu účinku prukalopridu (stimulácia propulzívnej motility) sa neočakáva nárast účinnosti pri zvýšení dennej dávky nad 2 mg.

Ak sa nepreukáže účinok užívania prukalopridu jedenkrát denne po 4 týždňoch, má byť pacient opätovne vyšetrený a prínos pokračujúcej liečby treba zvážiť.

Účinnosť prukalopridu bola stanovená v dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách počas 3 mesiacov. V placebom kontrolovaných štúdiách sa nepreukázala účinnosť po dobe dlhšej ako tri mesiace (pozri časť 5.1). V prípade predĺženej liečby sa má prínos opätovne zhodnotiť v pravidelných intervaloch.

##### Osobitné populácie

*Starší pacienti (> 65 rokov)*

Začnite s podávaním 1 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2); v prípade potreby je možné dávku zvýšiť na 2 mg jedenkrát denne.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Dávka pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je 1 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Pacienti s ťažkou poruchou pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) začínajú dávkou 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa môže v prípade potreby zvýšiť na 2 mg na zlepšenie účinnosti a ak je dávka 1 mg dobre tolerovaná (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

#### *Pediatrická populácia*

STERCORE sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 5.1).

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Porucha funkcie obličiek vyžadujúca dialýzu.
- Perforácia čreva alebo obštrukcia v dôsledku štrukturálnej alebo funkčnej poruchy črevnej steny, obštrukčný ileus, závažné zápalové stavy črevného traktu, ako sú Crohnova choroba a ulcerózna kolitída a toxické megakolon/megarektum.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Renálna exkrécia je hlavnou cestou eliminácie prukalopridu (pozri časť 5.2). U jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča dávka 1 mg (pozri časť 4.2).

Pri predpisovaní prukaloridu pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) je potrebná opatrnosť z dôvodu obmedzených údajov u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

K dispozícii sú obmedzené informácie týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti prukaloridu pri používaní u pacientov so závažným a klinicky nestabilným súbežným ochorením (napr. ochorenie pľúc alebo kardiovaskulárne ochorenie, neurologické alebo psychiatrické poruchy, nádorové ochorenie alebo AIDS a iné poruchy endokrinného systému). Treba byť opatrný pri predpisovaní prukaloridu pacientom s týmito stavmi, obzvlášť pri používaní u pacientov s arytmiami alebo ischemickou chorobou srdca v anamnéze.

V prípade závažnej hnačky sa môže znížiť účinnosť perorálnych kontraceptív a na prevenciu možného zlyhania perorálnych kontraceptív (pozri písomnú informáciu pre perorálne kontraceptíva) sa odporúča dodatočná antikoncepčná metóda.

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Prukaloprid má nízky farmakokinetický interakčný potenciál. Extenzívne sa vylučuje v nezmenenej forme močom (približne 60 % dávky) a *in vitro* metabolizmus je veľmi pomalý.

Prukaloprid neinhiboval špecifické aktivity CYP450 v *in vitro* štúdiách v ľudských pečenevých mikrozómoch v terapeuticky významných koncentráciách.

Hoci prukaloprid môže byť slabým substrátom pre glykoproteín P (gp-P), nie je inhibítorom gp-P v klinicky významných koncentráciách.

#### Účinky prukalopridu na farmakokinetiku iných liekov

Počas súbežného podávania prukalopridu sa zistilo zvýšenie plazmatických koncentrácií erytromycínu o 30 %. Mechanizmus tejto interakcie nie je jasný.

Prukaloprid nemal žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku warfarínu, digoxínu, alkoholu, paroxetínu alebo perorálnych kontraceptív.

#### Účinky iných liekov na farmakokinetiku prukalopridu

Ketokonazol (200 mg dvakrát denne), účinný inhibítor CYP3A4 a gp-P, zvyšoval systémovú expozíciu prukalopridu približne o 40 %. Tento účinok je príliš malý na to, aby bol klinicky významný.

Interakcie podobného významu sa môžu očakávať aj pri iných účinných inhibítoroch gp-P, ako sú verapamil, cyklosporín A a chinidín.

Terapeutické dávky probenecidu, cimetidínu, erytromycínu a paroxetínu neovplyvňovali farmakokinetiku prukalopridu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby prukalopridom používať účinnú antikoncepciu.

#### Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov týkajúcich sa používania prukalopridu u gravidných žien. V priebehu klinických štúdií sa pozorovali prípady spontánnych potratov, avšak v prítomnosti iných rizikových faktorov je ich vzťah k prukalopridu neznámy. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu (vrátane gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu) (pozri časť 5.3). Prukaloprid sa neodporúča užívať v gravidite a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

#### Dojčenie

V štúdiách u ľudí sa preukázalo, že sa prukaloprid vylučuje do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach prukalopridu sa však neočakávajú žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. V dôsledku absencie údajov u ľudí, týkajúcich sa žien, ktoré aktívne dojčili počas užívania prukalopridu, je potrebné vykonať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu prukalopridom pri zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že neexistuje účinok na fertilitu mužov alebo žien.

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Prukaloprid môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože v klinických štúdiách sa obzvlášť počas prvého dňa liečby vyskytli závraty a únava (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrnný bezpečnostný profil

V integrovanej analýze 17 dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom, bol prukaloprid podaný perorálne približne 3 300 pacientom s chronickou obštipáciou. Z toho viac ako 1 500 pacientov užívalo prukaloprid v odporúčanej dávke 2 mg denne, zatiaľ čo približne 1 360 pacientov bolo liečených prukalopridom v dennej dávke 4 mg. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky spojené s liečbou prukalopridom 2 mg sú bolesť hlavy (17,8 %) a gastrointestinálne príznaky (bolesť brucha (13,7 %), nauzea (13,7 %) a hnačka (12,0 %)). Nežiaduce účinky sa objavujú hlavne na začiatku liečby a zvyčajne vymiznú po niekoľkých dňoch pokračujúcej liečby. Iné nežiaduce účinky boli hlásené príležitostne. Väčšinou išlo o nežiaduce účinky miernej až strednej intenzity.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v kontrolovaných klinických štúdiách v odporúčanej dávke 2 mg s frekvenciami zodpovedajúcimi účinkom veľmi častým ( $\geq 1/10$ ), častým ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), menej častým ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), zriedkavým ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavým ( $< 1/10\ 000$ ) a neznámym (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú vypočítané na základe integrovanej analýzy 17 dvojito zaslepených klinických štúdií kontrolovaných placebom.

*Tabuľka 1: Nežiaduce účinky (Adverse Drug Reactions, ADRs) spojené s užívaním prukalopridu*

Trieda orgánových systémov	Katégoria výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Nechutenstvo
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Tremor, migréna
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka, bolesť brucha
	Časté	Vracanie, dyspepsia, flatulencia, abnormálna peristaltika
	Menej časté	Krvácanie z rekta
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Polakizúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Horúčka, celková nevoľnosť

### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Po prvom dni liečby boli najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v podobných frekvenciách (výskyt pri prukalopride a placebe odlišný o nie viac ako 1 %) počas liečby prukalopridom alebo placebom, s výnimkou nauzey a hnačky, ktoré sa vždy objavovali častejšie pri liečbe prukalopridom, ale boli menej výrazné (rozdiely vo výskyte medzi prukalopridom a placebom boli 1,3 % v prípade nauzey, respektíve 3,4 % v prípade hnačky).

Palpitácie boli hlásené u 0,7 % pacientov užívajúcich placebo, u 0,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 1 mg, u 0,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 2 mg a u 1,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 4 mg. Väčšina pacientov pokračovala v užívaní prukalopridu. Tak ako pri každom novom príznaku, majú pacienti prediskutovať nový nástup palpitácií so svojím lekárom.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### 4.9 Predávkovanie

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov bola liečba prukalopridom dobre znášaná, keď sa podávala v postupne sa zvyšujúcej schéme do 20 mg jedenkrát denne (10-násobok odporúčanej terapeuticko- dávky). Predávkovanie môže viesť k príznakom, ktoré sú následkom nadsadenia známych farmakodynamických účinkov prukalopridu a zahŕňajú bolesť hlavy, nauzeu a hnačku. Pri predávkovaní prukalopridom neexistuje špecifická liečba. V prípade výskytu predávkovania treba pacienta liečiť symptomaticky a začať podporné opatrenia, tak ako to jeho stav vyžaduje. Nadmerná strata tekutín pri hnačke alebo vracaní môže vyžadovať úpravu elektrolytovej rovnováhy.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na zápchu, ATC kód: A06AX05

##### Mechanizmus účinku

Prukaloprid je dihydrobenzofuránkarboxamid s gastrointestinálnou prokinetickou aktivitou. Prukaloprid je selektívny agonista serotonínového receptora (5-HT<sub>4</sub>) s vysokou afinitou, čo pravdepodobne vysvetľuje jeho prokinetické účinky. Afinita pre iné receptory sa zaznamenala *in vitro* len pri koncentráciách prevyšujúcich jeho afinitu k 5-HT<sub>4</sub> receptoru najmenej 150-násobne. U potkanov vyvolal prukaloprid *in vivo* v dávkach nad 5 mg/kg (pri klinickej expozícii 30 – 70-krát a vyššej) hyperprolaktinému spôsobenú antagonistickým účinkom na D<sub>2</sub> receptor.

##### Farmakodynamické účinky

U psov mení prukaloprid vzory motility hrubého čreva prostredníctvom stimulácie 5-HT<sub>4</sub> receptorov: stimuluje motilitu proximálnej časti hrubého čreva, zosilňuje gastroduodenálnu motilitu a urýchľuje oneskorené vyprázdňovanie žalúdka. Okrem toho prukaloprid vyvoláva veľké migrujúce kontrakcie. Tieto sú rovnaké ako pohyby hrubého čreva u ľudí a predstavujú hlavnú propulzívnu silu pre defekáciu. Účinky pozorované v gastrointestinálnom trakte psov sú citlivé na blokádu selektívnymi antagonistami 5-HT<sub>4</sub> receptora, čo dokazuje, že pozorované účinky sa uplatňujú prostredníctvom selektívneho účinku na 5-HT<sub>4</sub> receptory.

Tieto farmakodynamické účinky prukalopridu boli potvrdené použitím manometrie u ľudí s chronickou obštipáciou v otvorenej, randomizovanej, skríženej štúdiu so zaslepeným hodnotiteľom (reader-blinded), skúmajúcej účinok 2 mg prukalopridu a osmotického laxatíva na motilitu hrubého čreva, hodnotenú počtom šíriacich sa kolonických kontrakcií vysokej amplitúdy (high-amplitude propagating contractions, HAPC, tiež známe ako veľké migrujúce kontrakcie). V porovnaní s liečbou obštipácie osmotickým účinkom, prokinetická stimulácia prukalopridom zvýšila motilitu hrubého čreva meranú počtom HAPC počas prvých 12 hodín po užití skúmaného lieku. Klinický význam alebo prínos tohto mechanizmu účinku v porovnaní s inými laxatívami nebol skúmaný.

##### Klinická účinnosť a bezpečnosť

###### Populácia dospelých

Účinnosť prukalopridu bola stanovená v troch multicentrických randomizovaných, dvojito zaslepených, 12-týždňových placebo kontrolovaných štúdiách u jedincov s chronickou obštipáciou (n=1 279 užívajúcich prukaloprid, z toho 1 124 žien a 155 mužov). Dávky prukalopridu skúmané v každej z týchto troch štúdií zahŕňali 2 mg a 4 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom pre zhodnotenie účinnosti bol podiel (%) jedincov, u ktorých sa dosiahla normalizácia

črevných pohybov definovaná ako priemer troch alebo viacerých spontánných úplných črevných pohybov (SCBM, spontaneous, complete bowel movement) za týždeň v priebehu 12-týždňového liečebného obdobia.

Podiel pacientok ženského pohlavia, u ktorých laxatíva nevyvolali adekvátne uvoľnenie, liečených odporúčanou dávkou 2 mg prukalopridu (n = 458), ktoré dosiahli priemer  $\geq 3$  SCBM za týždeň, bol 31,0 % (4. týždeň) a 24,7 % (12. týždeň) oproti 8,6 % (4. týždeň) a 9,2 % (12. týždeň) pri placebe. Klinicky významné zlepšenie  $\geq 1$  SCBM za týždeň, najdôležitejší sekundárny cieľový ukazovateľ účinnosti, sa dosiahlo u 51,0 % (4. týždeň) a 44,2 % (12. týždeň) pacientov liečených 2 mg prukalopridu v porovnaní s 21,7 % (4. týždeň) a 22,6 % (12. týždeň) pacientov užívajúcich placebo.

Účinok prukalopridu na spontánne črevné pohyby (spontaneous bowel movements - SBM) sa tiež preukázal ako štatisticky nadradený voči placebo pre podiel pacientov, ktorí mali zvýšenie o  $\geq 1$  SBM/týždeň v priebehu 12-týždňového liečebného obdobia. V 12. týždni malo 68,3 % pacientov liečených 2 mg prukalopridu priemerné zvýšenie o  $\geq 1$  SBM/týždeň oproti 37,0 % pacientov s placebo ( $p < 0,001$  oproti placebo).

Vo všetkých troch štúdiách viedla liečba prukalopridom tiež k významnému zlepšeniu validovaného a pre ochorenie špecifického súboru príznakov (PAC-SYM) zahŕňajúceho abdominálne príznaky (nadúvanie, ťažkosť, bolesť a kŕče), príznaky spojené so stolicou (neúplné črevné pohyby, planý poplach, napínanie, príliš tvrdá, príliš malé množstvo) a rektálne príznaky (bolestivé črevné pohyby, pálenie, krvácanie/trhliny), určené v 4. týždni a v 12. týždni. V 4. týždni bol podiel pacientov so zlepšením o  $\geq 1$  oproti východiskovej hodnote PAC-SYM podšál abdominálnych príznakov, príznakov spojených so stolicou a rektálnych príznakov 41,3 %, 41,6 % a 31,3 % v uvedenom poradí u pacientov liečených 2 mg prukalopridu v porovnaní s 26,9 %, 24,4 % a 22,9 % u pacientov s placebo. Podobné výsledky sa pozorovali v 12. týždni: 43,4 %, 42,9 % a 31,7 % v uvedenom poradí u pacientov liečených 2 mg prukalopridu oproti 26,9 %, 27,2 % a 23,4 % u pacientov s placebo ( $p < 0,001$  oproti placebo).

Významný prínos, pokiaľ ide o viaceré body miery kvality života, ako miera spokojnosti s liečbou a črevnými návykmi, fyzikálne a psychosociálne nepohodlie, obavy a znepokojenie, sa tiež pozorovali v prípade oboch časových bodov hodnotenia v 4. a 12. týždni. V 4. týždni bol podiel pacientov so zlepšením o  $\geq 1$  oproti východiskovej hodnote podškály spokojnosti s kvalitou života súvisiacou so zápchou podľa hodnotenia pacienta (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale - PAC-QOL) 47,7 % u pacientov liečených 2 mg prukalopridu v porovnaní s 20,2 % u pacientov s placebo. Podobné výsledky sa pozorovali v 12. týždni: 46,9 % u pacientov liečených 2 mg prukalopridu oproti 19,0 % u pacientov s placebo ( $p < 0,001$  oproti placebo).

Okrem toho bola účinnosť, bezpečnosť a tolerancia prukalopridu u pacientov mužského pohlavia s chronickou obštipáciou hodnotená v 12-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu kontrolovanej placebo (N=370). Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bol splnený: štatisticky významne vyššie percento jedincov v skupine prukalopridu (37,9 %) malo v priemere  $\geq 3$  SCBM/týždeň v porovnaní s jedincami v liečebnej skupine placebo (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) počas 12-týždňového liečebného obdobia s dvojítym zaslepením. Bezpečnostný profil prukalopridu bol v súlade s tým, ktorý sa pozoroval u pacientok ženského pohlavia.

#### *Dlhodobá štúdia*

Účinnosť a bezpečnosť prukalopridu u pacientov (vo veku  $\geq 18$  rokov alebo starších) s chronickou zápchou boli hodnotené v 24-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu kontrolovanej placebo (N=361). Medzi liečebnými skupinami prukalopridu (25,1%) a placebo (20,7%) nebol štatisticky rozdielny ( $p=0,367$ ) podiel pacientov s priemernou týždennou frekvenciou spontánných úplných vyprázdňovaní čriev črevnými pohybmi (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM)  $\geq 3$  na týždeň (t.j. reagujúci pacienti) počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej liečebnej fázy. Rozdiel medzi liečebnými skupinami v priemernej týždennej frekvencii  $\geq 3$  SCBM na týždeň nebol štatisticky významný v období od 1. do 12. týždňa, čo nie je v súlade s 5 inými

multicentrickými, randomizovanými, dvojito zaslepenými, 12-týždňovými štúdiami kontrolovanými placebom, ktoré preukázali účinnosť u dospelých pacientov v tomto časovom medzníku. Táto štúdia sa preto považuje za nepresvedčivú z hľadiska účinnosti. Avšak, celkový súbor údajov, vrátane iných dvojito zaslepených 12-týždňových štúdií kontrolovaných placebom, podporujú účinnosť prukalopridu. Bezpečnostný profil prukalopridu v tejto 24-týždňovej štúdii bol v súlade s tým, ktorý bol zistený v predchádzajúcich 12-týždňových štúdiách. Ukázalo sa, že prukaloprid nespôsobuje rebound fenomén ani nevyvoláva závislosť.

### Štúdia TQT

Uskutočnila sa dôkladná QT štúdia na vyhodnotenie účinkov prukalopridu na QT interval v terapeutickej dávke (2 mg) a v dávke prevyšujúcej terapeutickú dávku (10 mg) v porovnaní s účinkami placeba a pozitívnej kontroly. Na základe priemerných meraní QT intervalu a prehľadnej analýzy sa v tejto štúdii nedokázali významné rozdiely medzi prukalopridom a placebom v ktorejkoľvek dávke. Toto potvrdilo výsledky dvoch placebom kontrolovaných QT štúdií. V dvojito-zaslepených klinických štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov týkajúcich sa QT intervalu a komorových arytmií nízky a porovnateľný s placebom.

### Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť prukalopridu u pediatrickej populácie (vo veku 6 mesiacov až 18 rokov) s funkčnou zápchou boli skúmané v 8-týždňovom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní (N=213), po ktorom nasledovala 16-týždňová, otvorená, komparátorom kontrolovaná (polyetylén glykol 4000) štúdia, v trvaní maximálne 24 týždňov (N=197). Úvodná podávaná dávka bola 0,04 mg/kg/deň titrovaná medzi 0,02 a 0,06 mg/kg/deň (na maximum 2 mg denne) u detí s hmotnosťou  $\leq 50$  kg, podaná vo forme perorálneho roztoku prukalopridu alebo príslušného placeba. Deti s hmotnosťou  $> 50$  kg dostávali dávku 2 mg/deň vo forme tabliet s obsahom prukalopridu alebo príslušného placeba. Odpoveď na liečbu bola definovaná ako výskyt v priemere  $\geq 3$  spontánnych defekácií (spontaneous bowel movements, SBM) na týždeň a priemerný počet epizód fekálnej inkontinencie  $\leq 1$  na 2 týždne. Výsledky štúdie nepreukázali žiadny rozdiel v účinnosti medzi prukalopridom alebo placebom s mierou odpovedí 17 % a 17,8 % (P=0,9002). Prukaloprid bol vo všeobecnosti veľmi dobre znášaný. Výskyt účastníkov s minimálne 1 nežiaducou udalosťou súvisiacou s liečbou bol podobný v skupine liečenej prukalopridom (69,8 %) a v skupine, ktorej bolo podávané placebo (60,7 %). Bezpečnostný profil prukalopridu bol celkovo rovnaký u detí aj u dospelých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Prukaloprid sa rýchlo vstrebáva; po jednej perorálnej dávke 2 mg u zdravých jedincov sa  $C_{max}$  dosiahla v priebehu 2 – 3 hodín. Absolútna biologická dostupnosť pri perorálnom podaní je  $> 90$  %. Súčasný príjem jedla neovplyvňuje biologickú dostupnosť prukalopridu pri perorálnom podaní.

### Distribúcia

Prukaloprid má značnú distribúciu a vykazuje distribučný objem ( $V_{dss}$ ) 567 litrov v ustálenom stave. Väzba prukalopridu na plazmatické bielkoviny je okolo 30 %.

### Biotransformácia

Metabolizmus nie je hlavnou cestou eliminácie prukalopridu. Metabolizmus v ľudskej pečeni je *in vitro* veľmi pomalý a objavujú sa len malé množstvá metabolitov. V štúdii s perorálnou dávkou rádioaktívne značeného prukalopridu u ľudí sa získali z moču a stolice malé množstvá siedmich metabolitov. Kvantitatívne najvýznamnejší metabolit v exkrementoch, R107504, ktorý predstavoval 3,2 % v moči a 3,1 % dávky v stolici. Iné metabolity identifikované a kvantifikované v moči a stolici boli R084536 (utvorené N-dealkyláciou), ktoré predstavovali 3 % dávky, a produkty hydroxylácie (3 % dávky) a N-oxidácie (2 % dávky). Nezmenené liečivo predstavovalo približne 92 – 94 % z celkovej rádioaktivity v plazme. R107504, R084536 a R104065 (utvorený O-demetyláciou) boli identifikované ako druhoradé metabolity v plazme.

### Eliminácia

Veľká časť liečiva sa vylučuje v nezmenenej forme (60 – 65 % podanej dávky močom a okolo 5 % stolicou). Renálna exkrécia nezmeneného prukalopridu zahŕňa pasívnu filtráciu aj aktívnu sekréciu. Plazmatický klírens prukalopridu je priemerne 317 ml/min. Konečný polčas je približne jeden deň. Ustálený stav sa dosiahne v priebehu troch až štyroch dní. Pri liečbe prukalopridom v dávke 2 mg jedenkrát denne kolíšu plazmatické koncentrácie medzi najnižšími a vrcholovými hodnotami 2,5 a 7 ng/ml v uvedenom poradí. Akumulačný pomer pri dávke jedenkrát denne sa pohyboval od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukalopridu je úmerná dávke v terapeutickom rozmedzí a mimo neho (testované do 20 mg). Prukaloпрid vykazuje časovo závislú farmakokinetiku počas predĺženej liečby.

### Osobité populácie

#### *Populačná farmakokinetika*

Analýza populačnej farmakokinetiky ukázala, že zreteľný celkový klírens prukalopridu bol vo vzájomnom vzťahu s klírensom kreatinínu, ale vek, telesná hmotnosť, pohlavie alebo rasa nemali žiadny vplyv.

#### *Starší ľudia*

Po podaní dávky 1 mg jedenkrát denne boli vrcholové plazmatické koncentrácie a AUC prukalopridu u starších pacientov o 26 % až 28 % vyššie ako u mladých dospelých. Tento účinok možno pripísať zníženej funkcii obličiek u starších pacientov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek boli plazmatické koncentrácie prukalopridu po podaní jednej dávky 2 mg v priemere o 25 % a 51 % vyššie u jedincov s ľahkou ( $Cl_{CR}$  50 – 79 ml/min) až stredne ťažkou ( $Cl_{CR}$  25 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) boli plazmatické koncentrácie 2,3-krát vyššie ako hladiny u zdravých jedincov (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Eliminácia mimo obličiek predstavuje asi 35 % celkovej eliminácie. V malej farmakokinetickej štúdií boli  $C_{max}$  a AUC prukalopridu v priemere o 10 – 20 % vyššie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami (pozri časti 4.2 a 4.4).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Rozsiahla séria štúdií farmakológie bezpečnosti s osobitným dôrazom na kardiovaskulárne parametre nepreukázala žiadne významné zmeny hemodynamických a z EKG odvodených parametrov (QTc) s výnimkou mierneho nárastu srdcovej frekvencie a krvného tlaku pozorovaných u prasiat v anestéze po intravenóznom podaní a nárastu krvného tlaku u psov pri vedomí po intravenóznom podaní bolusu, ktorý sa nepozoroval u psov v anestéze ani po perorálnom podaní u psov dosahujúcich podobné plazmatické hladiny. Štúdiá subkutánnej neonatálnej/juvenilnej toxicity, vykonaná u potkanov vo veku 7 – 55 dní, preukázala hladinu bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) 10 mg/kg/deň. Pomery expozície  $AUC_{0-24h}$  pri NOAEL v porovnaní s deťmi (v dávke približne 0,04 mg/kg denne) sa pohybovali v rozsahu 21 a 71, čo predstavuje dostatočné bezpečnostné ohraničenie pre klinickú dávku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety



Mikrokryštalická celulóza (E460)  
Monohydrát laktózy  
Koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)  
Stearát horečnatý (E572)

#### Obal tablety

Hypromelóza 2910 (E464)  
Monohydrát laktózy  
Oxid titaničitý (E171)  
Triacetín (E1518)  
Červený oxid železitý (2 mg tableta)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Prukaloprid (ako sukcinát) 1 mg a 2 mg filmom obalené tablety sú balené v Al/Al blistroch. Balenia po 7, 14, 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

STERCORE 1 mg filmom obalené tablety: 61/0190/22-S  
STERCORE 2 mg filmom obalené tablety: 61/0191/22-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 29. júla 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023