

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Colopridix 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg prukaloprida (u obliku sukcinata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 158,7 mg laktoze (bezvodne).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera 8,4 – 8,9 mm, s oznakom „P2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Colopridix je indiciran za simptomatsko liječenje kronične konstipacije u odraslih u kojih se laksativima nije uspjelo postići odgovarajuće olakšanje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: 2 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje, u bilo koje doba dana.

Zbog posebnog načina djelovanja prukaloprida (stimulacija propulzivnih kretnji), ne očekuje se da bi dnevna doza veća od 2 mg povećala djelotvornost.

Ako uzimanje prukaloprida jedanput na dan ne bude djelotvorno nakon 4 tjedna liječenja, bolesnika treba ponovno pregledati i razmotriti korist od nastavka liječenja.

Djelotvornost prukaloprida ustanovljena je u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca. Djelotvornost nakon tri mjeseca nije dokazana u placebo kontroliranim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). U slučaju duljeg liječenja, korist od liječenja treba procjenjivati u redovitim vremenskim razmacima.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od > 65 godina): Započeti s 1 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2); po potrebi se doza može povisiti na 2 mg jedanput na dan.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) doza je 1 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre: Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) počinju s dozom od 1 mg jedanput na dan i ta se doza po potrebi može povisiti na 2 mg kako bi se poboljšala djelotvornost te ako se doza od 1 mg dobro podnosi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija: Colopridix se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mladih od 18 godina (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Peroralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Oštećenje bubrega koje zahtijeva dijalizu.
- Perforacija ili opstrukcija crijeva zbog strukturnog ili funkcionalnog poremećaja stijenke crijeva, opstruktivnog ileusa, teških upalnih stanja crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis i toksični megakolon/megarektum.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izlučivanje putem bubrega glavni je put uklanjanja prukaloprida (vidjeti dio 5.2). U osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se doza od 1 mg (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) treba pristupiti s oprezom kad im se propisuje prukaloprid, zbog ograničenih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Ograničene su informacije o sigurnosti i djelotvornosti prukaloprida u bolesnika s teškom i klinički nestabilnom popratnom bolešću (npr. kardiovaskularna ili plućna bolest, neurološki ili psihijatrijski poremećaji, rak ili SIDA i drugi endokrini poremećaji). Potreban je oprez kad se prukaloprid propisuje bolesnicima s ovim stanjima, osobito kada se koristi u bolesnika s aritmijama ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi.

U slučaju jakog proljeva, djelotvornost oralnih kontraceptiva može biti smanjena pa se preporučuje uporaba dodatne kontracepcijske metode da se spriječi mogući neuspjeh oralne kontracepcije (vidjeti informacije o propisivanju oralnih kontraceptiva).

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prukaloprid ima niski potencijal za farmakokinetičke interakcije. Opsežno se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku (približno 60% doze), a *in vitro* mu je metabolizam jako spor.

Prukaloprid nije inhibirao specifičnu aktivnost CYP450 u ispitivanjima *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pri terapijski važnim koncentracijama.

Iako prukaloprid može biti slabi supstrat P-glikoproteina (P-gp), u klinički važnim koncentracijama nije inhibitor P-gp-a.

Učinci prukaloprida na farmakokinetiku drugih lijekova

Koncentracija eritromicina u plazmi bila je povišena za 30% tijekom istovremene primjene prukaloprida. Mehanizam ove interakcije nije jasan.

Prukaloprid nema klinički važnih učinaka na farmakokinetiku varfarina, digoksina, alkohola, paroksetina i oralnih kontraceptiva.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku prukaloprida

Ketokonazol (200 mg dvaput na dan), jaki inhibitor enzima CYP3A4 i P-gp-a, povisio je sistemsku izloženost prukalopridu za približno 40%. Ovaj je učinak preslab da bi bio klinički važan. Interakcije sličnog opsega mogu se očekivati s drugim jakim inhibitorima P-gp-a kao što su verapamil, ciklosporin A i kinidin.

Terapijske doze probenecida, cimetidina, eritromicina i paroksetina nisu utjecale na farmakokinetiku prukaloprida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju za vrijeme liječenja prukalopridom.

Trudnoća

Podaci o primjeni prukaloprida u trudnica su ograničeni. Tijekom kliničkih ispitivanja opaženi su slučajevi spontanih pobačaja, no zbog prisutnosti drugih čimbenika rizika njihova povezanost s prukalopridom nije poznata. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (uključujući trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, okot i postnatalni razvoj) (vidjeti dio 5.3). Colopridix se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Ispitivanje u ljudi pokazalo je da se prukaloprid izlučuje u majčino mlijeko. Ne očekuje se da će Colopridix u terapijskim dozama utjecati na dojeno novorođenče/dojenče. Budući da nema podataka u žena koje doje dok uzimaju Colopridix, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Colopridix uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazuju da nema utjecaja na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Colopridix može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, budući da su u kliničkim ispitivanjima opažene omaglica i umor, osobito tijekom prvog dana liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U integriranoj analizi 17 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja, približno 3300 bolesnika s kroničnom konstipacijom peroralno je dobivalo prukaloprid. Među njima je preko 1500 bolesnika primilo prukaloprid u preporučenoj dozi od 2 mg na dan, dok je oko 1360 bolesnika bilo liječeno dozom od 4 mg prukaloprida na dan. Najčešće prijavljene nuspojave povezane s terapijom prukalopridom 2 mg jesu glavobolja (17,8%) i gastrointestinalni simptomi (bol u trbuhu (13,7%), mučnina (13,7%) i proljev (12,0%)). Nuspojave pretežno nastaju na početku terapije i obično nestaju u roku od nekoliko dana s nastavkom liječenja. Povremeno su zabilježene i druge nuspojave. Većina nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta.

Tabelarni popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima preporučene doze od 2 mg učestalošću koja odgovara sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Učestalost se izračunala na temelju integrirane analize 17 dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Tablica 1: Nuspojave povezane s prukalopridom

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija incidencije	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	tremor, migrena
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vertoglavica
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev, bol u truhu
	često	povraćanje, dispepsija, flatulencija, neprirodni probavni zvukovi
	manje često	rektalno krvarenje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	polakizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
	manje često	pireksija, malaksalost

Opis odabranih nuspojava

Nakon prvog dana liječenja, najčešće nuspojave tijekom terapije prukalopridom bile su prijavljene sličnom učestalošću kao i uz placebo (razlika u incidenciji između prukaloprida i placeba nije bila veća od 1%), s izuzetkom mučnine i proljeva koji su i dalje bili češći kod terapije prukalopridom, ali manje izraženi (razlike u incidenciji između prukaloprida i placeba od 1,3% odnosno 3,4%).

Palpitacije su bile zabilježene u 0,7% bolesnika koji su primali placebo, 0,9% bolesnika koji su uzimali 1 mg prukaloprida, 0,9% bolesnika koji su uzimali 2 mg prukaloprida i 1,9% bolesnika koji su uzimali 4 mg prukaloprida. Većina bolesnika nastavila je uzimati prukaloprid. Bolesnici trebaju obavijestiti svog liječnika o novonastalim palpitacijama, kao i o svakom novom simptomu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, liječenje prukalopridom dobro se podnosilo kad je davan u postupno sve većoj dozi do 20 mg jedanput na dan (doza 10 puta veća od preporučene terapijske doze). Predoziranje može rezultirati simptomima koji su posljedica pojačanih poznatih farmakodinamičkih učinaka prukaloprida, a uključuju glavobolju, mučninu i proljev. Posebno liječenje predoziranja prukalopridom nije dostupno. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere. Korekcija poremećaja elektrolita može biti potrebna u slučaju opsežnog gubitka tekućine zbog proljeva ili povraćanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za konstipaciju, ATK oznaka: A06AX05.

Mehanizam djelovanja

Prukaloprid je dihidrobenzofurankarboksamid s gastrointestinalnim prokinetičkim djelovanjem. Prukaloprid je selektivni agonist visokog afiniteta prema serotoninskim receptorima (5-HT₄), što najvjerojatnije objašnjava njegove prokinetičke učinke. *In vitro* je otkriven afinitet za druge receptore, ali samo pri koncentracijama koje su bile 150 puta veće od njegovog afiniteta prema receptorima 5-HT₄. U štakora je prukaloprid, u dozama većima od 5 mg/kg (najmanje 30-70 puta više od kliničke izloženosti), *in vivo*, izazvao hiperprolaktinemiju prouzročenu antagonističkim djelovanjem na D2 receptore.

Prukaloprid u pasa mijenja obrazac motiliteta kolona putem stimulacije serotoninskih 5-HT₄ receptora: stimulira motilitet proksimalnog kolona, pojačava gastroduodenalni motilitet i ubrzava odgođeno pražnjenje želuca. Nadalje, prukaloprid izaziva opsežne migrirajuće kontrakcije. One odgovaraju velikim kretanjama debelog crijeva u ljudi i osiguravaju glavnu propulzivnu silu kod defekacije. Opaženi učinci na gastrointestinalni trakt u pasa osjetljivi su na blokadu selektivnim antagonistima receptora 5-HT₄, što pokazuje da opaženi učinci nastaju putem selektivnog djelovanja na receptore 5-HT₄.

Navedeni farmakodinamički učinci prukaloprida potvrđeni su u ljudskih ispitanika s kroničnom konstipacijom upotrebom manometrije u otvorenom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju sa "zaslijepljenom" osobom koja očitava nalaz, u kojem se ispitivao učinak prukaloprida od 2 mg i osmotskog laksativa na motilitet kolona, određen prema broju propagirajućih kontrakcija kolona velikih amplituda (engl. *high-amplitude propagating contractions*, HAPC, poznate i pod nazivom opsežne migrirajuće kontrakcije). U usporedbi s liječenjem konstipacije koje ima osmotsko djelovanje, prokinetička stimulacija prukalopridom povećala je motilitet kolona, što je izmjereno brojem HAPC-a tijekom prvih 12 sati nakon unosa ispitivanog lijeka. Nije ispitan klinički značaj ili korist tog mehanizma djelovanja u usporedbi s drugim laksativima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasla populacija

Djelotvornost prukaloprida ustanovljena je u tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana u ispitanika s kroničnom konstipacijom (prukaloprid je primalo n = 1279; 1124 žena i 155 muškaraca). U svakom od ova tri ispitivanja ispitane su doze prukaloprida od 2 mg i 4 mg jedanput na dan. Primarna mjera ishoda djelotvornosti

bio je udio (%) ispitanika koji su postigli normalizaciju pražnjenja crijeva definiranu kao prosječno tri ili više spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan u 12-tjednom razdoblju liječenja.

Udio žena u kojih laksativi nisu uspjeli osigurati odgovarajuće olakšanje liječenih preporučenom dozom od 2 mg prukaloprida (n = 458) koje su postigle prosječno ≥ 3 spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan iznosio je 31,0% (4. tjedan) i 24,7% (12. tjedan), u usporedbi s 8,6% (4. tjedan) i 9,2% (12. tjedan) onih na placebo. Klinički značajno poboljšanje od ≥ 1 spontanog kompletnog pražnjenja crijeva na tjedan, najvažnije sekundarne mjere ishoda djelotvornosti, postiglo je 51,0% (4. tjedan) i 44,2% (12. tjedan) bolesnika liječenih dozom od 2 mg prukaloprida u usporedbi s 21,7% (4. tjedan) i 22,6% (12. tjedan) bolesnika na placebo.

Učinak prukaloprida na spontano pražnjenje crijeva također se pokazao statistički superiornim placebo u dijelu bolesnika koji su imali povećanje od ≥ 1 spontanog pražnjenja crijeva na tjedan u 12-tjednom razdoblju liječenja. U 12. tjednu, 68,3% bolesnika liječenih s 2 mg prukaloprida imalo je prosječno povećanje od ≥ 1 spontanog pražnjenja crijeva na tjedan u usporedbi s 37,0% bolesnika na placebo (p<0,001 naspram placebo).

U sva je tri ispitivanja liječenje prukalopridom rezultiralo i značajnim poboljšanjem validiranih mjera niza simptoma specifičnih za bolest (PAC-SYM), uključujući trbušne simptome (nadutost, nelagoda, bol i grčevi), stolicu (nepotpuno pražnjenje crijeva, lažna uzbuna, naprezanje, pretvrda stolica, premala stolica) i rektalne simptome (bolno pražnjenje crijeva, žarenje, krvarenje/razdor), koji su se određivali u 4. i 12. tjednu ispitivanja. U 4. tjednu, udio bolesnika s poboljšanjem od ≥ 1 naspram početne vrijednosti na PAC-SYM podljestvicama trbušnih simptoma, stolice i rektalnih simptoma bio je 41,3%, 41,6% odnosno 31,3% u bolesnika liječenih prukalopridom 2 mg u usporedbi s 26,9%, 24,4% odnosno 22,9% u bolesnika na placebo. Slični rezultati primijećeni su u 12. tjednu: 43,4%, 42,9% odnosno 31,7% u bolesnika na prukalopridu 2 mg naspram 26,9%, 27,2% odnosno 23,4% u bolesnika na placebo (p<0,001 naspram placebo).

Bila je primijećena i značajna korist u mnogim mjerama kvalitete života, kao što su stupanj zadovoljstva liječenjem i crijevnim navikama, tjelesna i psihosocijalna nelagoda te zabrinutost, kako u 4. tjednu tako i u 12. tjednu procjene. U 4. tjednu, udio bolesnika s poboljšanjem od ≥ 1 naspram početne vrijednosti u Procjeni zatvora bolesnika – Podljestvica zadovoljstva kvalitetom života (PAC-QOL) bio je 47,7% u bolesnika liječenih prukalopridom 2 mg u usporedbi s 20,2% u bolesnika na placebo. Slični rezultati primijećeni su u 12. tjednu: 46,9% u bolesnika na prukalopridu 2 mg naspram 19,0% u bolesnika na placebo (p<0,001 naspram placebo).

Nadalje, djelotvornost, sigurnost i podnošljivost prukaloprida u muških bolesnika s kroničnom konstipacijom procijenjene su u 12-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (N=370). Postignut je primarni ishod ispitivanja: statistički značajno viši postotak ispitanika u skupini liječenoj prukalopridom (37,9%) imao je prosječno ≥ 3 kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan, u usporedbi s ispitanicima u skupini koja je liječena placebo (17,7%) (p<0,0001) u 12-tjednom, dvostruko slijepom razdoblju liječenja. Sigurnosni profil prukaloprida bio je konzistentan s onim opaženim u ženskih ispitanika.

Dugoročno ispitivanje

Djelotvornost i sigurnost prukaloprida u bolesnika (u dobi od ≥ 18 godina) s kroničnom konstipacijom procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedana (N=361). Udio ispitanika s prosječnom tjednom učestalosti od tri ili više spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan (tj. ispitanici koji su odgovorili na terapiju) u 24-tjednoj, dvostruko slijepoj fazi liječenja nije se statistički razlikovao (p=0,367) u skupini ispitanika liječenoj prukalopridom (25,1%) u usporedbi sa skupinom ispitanika koji su primali placebo (20,7%). Razlika između ispitivanih skupina u prosječnoj tjednoj učestalosti od tri ili više spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan nije bila statistički značajna u tjednima 1.-12., što nije u skladu s 5 ostalih multicentričnih, randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od 12 tjedana koja su dokazala djelotvornost u toj vremenskoj točki u odraslih bolesnika. Smatra se stoga

da u ispitivanju nije konačno ustanovljena djelotvornost. Međutim, ukupni podaci, uključujući ostala dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, podupiru djelotvornost prukaloprida. Sigurnosni profil prukaloprida u tom 24-tjednom ispitivanju u skladu je s opaženim u prethodnim 12-tjednim ispitivanjima.

Pokazalo se da prukaloprid ne dovodi do povratnog (engl. *rebound*) fenomena i ne izaziva ovisnost.

Ispitivanje QT

Provedeno je temeljito ispitivanje utjecaja na QT-interval da bi se ocijenili učinci prukaloprida na QT interval u terapijskim (2 mg) i supraterapijskim dozama (10 mg) i usporedili s učincima placeba i pozitivne kontrole. U ovom se ispitivanju, na temelju prosjeka izmjerenih QT vrijednosti i analize netipičnih vrijednosti (engl. *outliers*), nisu pokazale značajne razlike između prukaloprida i placeba ni kod jedne doze. To potvrđuje rezultate dva placebo kontrolirana ispitivanja QT intervala. U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima, incidencija nuspojava povezanih s QT intervalom i ventrikularnih aritmija bila je niska i usporediva s onom uz placebo.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost prukaloprida u pedijatrijskim bolesnicima (u dobi od 6 mjeseci do 18 godina) s funkcionalnom konstipacijom procijenjene su u 8-tjednom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (N= 213), nakon čega je uslijedilo otvoreno ispitivanje kontrolirano s usporednim lijekom (polietilen glikol 4000) u trajanju do 24 tjedana (N= 197). Primijenjena je početna doza od 0,04 mg/kg/dan titrirana između 0,02 i 0,06 mg/kg/dan (do najviše 2 mg dnevno) za djecu tjelesne težine ≤ 50 kg davana u obliku oralne otopine prukaloprida ili odgovarajućeg placeba. Djeca tjelesne težine > 50 kg primala su 2 mg/dan prukaloprida u obliku tableta ili odgovarajućeg placeba.

Odgovor na liječenje definiran je kao prosječno ≥ 3 spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan i prosječno ≤ 1 epizode fekalne inkontinencije u dva tjedna. Rezultati ispitivanja nisu pokazali razlike u učinkovitosti između prukaloprida i placeba, sa stopama odgovora 17% odnosno 17,8% (P= 0,9002). Prukaloprid se općenito dobro podnosio. Učestalost ispitanika s najmanje 1 nuspojavom izazvanom liječenjem (TEAE) bila je slična kod skupine liječene prukalopridom (69,8%) i skupine liječene placebo (60,7%). Sveukupno, sigurnosni profil prukaloprida u djece bio je isti kao i u odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Prukaloprid se brzo apsorbira; nakon jednokratne peroralne primjene doze od 2 mg u zdravih ispitanika, C_{max} postignut je u roku od 2-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost je nakon peroralne primjene $> 90\%$. Istovremeno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost prukaloprida primijenjenog peroralno.

Distribucija

Prukaloprid se opsežno distribuira i ima volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ($V_{d_{ss}}$) od 567 litara. Oko 30% prukaloprida veže se za proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolizam nije glavni put eliminacije prukaloprida. *In vitro* je metabolizam u ljudskoj jetri vrlo spor i pronalaze se samo male količine metabolita. U ispitivanju peroralne doze u ljudi pomoću prukaloprida označenog radioizotopom, otkrivene su male količine sedam metabolita u mokraći i stolici. Količinski najvažniji metabolit u ekskretima, R107504, odgovoran je za 3,2% i 3,1% doze u mokraći odnosno u stolici. Drugi metaboliti utvrđeni i kvantificirani u mokraći i stolici bili su R084536 (koji nastaje N-dealkilacijom) odgovoran za 3% doze i produkti hidroksilacije (3% doze) i N-oksidacije (2% doze). Neizmijenjena djelatna tvar predstavljala je oko 92-94% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Metaboliti R107504, R084536 i R104065 (koji nastaju O-demetilacijom) ustanovljeni su kao manje prisutni u plazmi.

Eliminacija

Veliki postotak djelatne tvari izluči se u neizmijenjenom obliku (oko 60-65% primijenjene doze u mokraći i približno 5% u stolici). Izlučivanje neizmijenjenog prukaloprida putem bubrega uključuje i pasivnu filtraciju i aktivnu sekreciju. Klirens plazme od prukaloprida prosječno iznosi 317 ml/min. Terminalni poluvijek mu je oko jedan dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar tri do četiri dana. Kod liječenja jedanput na dan dozom od 2 mg, koncentracije prukaloprida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže fluktuiraju između najniže vrijednosti od 2,5 ng/ml i vršne vrijednosti od 7 ng/ml. Omjer nakupljanja nakon primjene jedanput na dan kretao se od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukaloprida razmjerna je dozi unutar i izvan terapijskog raspona (ispitano za doze do 20 mg). Tijekom produljenog liječenja, prukaloprid primijenjen jedanput na dan pokazuje kinetiku neovisnu o vremenu.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je prividni ukupni klirens prukaloprida korelirao s klirensom kreatinina, ali da dob, tjelesna težina, spol i rasa nisu imali nikakav utjecaj.

Starije osobe

Nakon primjene doze od 1 mg jedanput na dan, vršne koncentracije u plazmi i AUC prukaloprida u starijih osoba bili su 26% do 28% veći nego u mlađih odraslih osoba. Taj se učinak može pripisati slabijoj funkciji bubrega u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, koncentracije prukaloprida u plazmi nakon jednokratne doze od 2 mg bile su u prosjeku 25% veće u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{CR} 50-79 ml/min) i 51% veće kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (Cl_{CR} 25-49 ml/min). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), koncentracije u plazmi bile su 2,3 puta veće od onih u zdravih ispitanika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nerenalna eliminacija pridonosi približno 35% ukupnoj eliminaciji. U malom farmakokinetičkom ispitivanju, C_{max} i AUC prukaloprida bili su u prosjeku 10-20% viši u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Prošireni niz ispitivanja sigurnosne farmakologije s posebnim naglaskom na kardiovaskularne parametre nije pokazao važne promjene hemodinamičkih i elektrokardiografskih parametara (QTc). Izuzetak je umjereni povišenje srčane frekvencije i krvnog tlaka opaženo u anesteziranih svinja nakon intravenske primjene i povišenje krvnog tlaka u budnih pasa nakon intravenske bolus injekcije, koje nije bilo opaženo u anesteziranih pasa ili nakon peroralne primjene u pasa u kojih su postignute slične razine u plazmi. Ispitivanje neonatalne/juvenilne toksičnosti s potkožnom primjenom na štakorima u dobi od 7 do 55 dana starosti rezultiralo je dozom bez zapaženog štetnog učinka (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) od 10 mg/kg/dan. Omjer izloženosti AUC_{0-24h} pri NOAEL-u u usporedbi s djecom (primijenjena je doza od približno 0,04 mg/kg dnevno) kretao se u rasponu od 21 do 71, pružajući odgovarajuće granice sigurnosti za kliničku dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 4000
triacetin
željezov oksid, crveni (E172)
bojilo indigo karmin aluminium lake (E132)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC-Al blisteri u kutijama koje sadrže 14, 28 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PONTUS PHARMA d.o.o.
Ulica kralja Zvonimira 62
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-035752615

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. srpnja 2024.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/