

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Resolor 2 mg potahované tablety.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg prucalopridum (ve formě sukcinátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 156,75 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílé až téměř bílé bikonvexní tablety na jedné straně označené „PRU 2“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Resolor je indikován k symptomatické léčbě chronické zácpy u dospělých, u nichž neposkytují laxativa adekvátní úlevu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dospělí:* 2 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla, kdykoliv v průběhu dne.

Vzhledem ke specifickému mechanismu účinku prucalopridu (stimulace propulzivní motility) se neočekává, že by překročení denní dávky 2 mg zvýšilo účinnost.

Pokud není příjem prucalopridu jednou denně dostatečně účinný po 4 týdnech léčby, pacient(ka) by měl(a) být znovu vyšetřen(a) a měl by se zvážit přínos pokračování v léčbě.

Účinnost prucalopridu byla stanovena v dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích po dobu maximálně 3 měsíce. Účinnost po více než třech měsících nebyla v placebem kontrolovaných studiích prokázána (viz bod 5.1). V případě delší léčby by měl být přínos přehodnocován v pravidelných intervalech.

#### Zvláštní populace

*Starší osoby (>65 let):* Začněte 1 mg jednou denně (viz bod 5.2); pokud je to potřeba, dávku je možné zvýšit na 2 mg jednou denně.

*Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin:* Dávka pro pacienty s těžkou poruchou ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je 1 mg jednou denně (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

*Pacienti se zhoršenou funkcí jater:* Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) začínají na dávce 1 mg jednou denně, která se může zvýšit na 2 mg, pokud je to potřeba ke zlepšení účinnosti a pokud je dávka 1 mg dobře tolerována (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

*Pediatrická populace:* Resolor se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let (viz bod 5.1).

#### Způsob podání

Perorální podání

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Poškození ledvin vyžadující dialýzu.
- Perforace nebo obstrukce střeva v důsledku strukturální nebo funkční poruchy stěny trávicího traktu, obstrukční ileus, těžké zánětlivé onemocnění intestinálního traktu, jako je Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a toxické megakolon/megarektum.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vylučování ledvinami je hlavní cesta eliminace prukalopridu (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou ledvin je doporučená dávka 1 mg (viz bod 4.2).

Vzhledem k omezeným údajům u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) je nutné při předepisování přípravku Resolor těmto pacientům postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Informace o bezpečnosti a účinnosti přípravku Resolor pro použití u pacientů s těžkou a klinicky nestabilní souběžnou chorobou (např. kardiovaskulární nebo plicní onemocnění, neurologické nebo psychiatrické poruchy, rakovina nebo AIDS a jiné endokrinní poruchy) jsou omezené. Při předepisování přípravku Resolor pacientům s těmito stavy je třeba opatrnosti, zejména při použití u pacientů s arytmiemi nebo ischemickou chorobou srdeční v anamnéze.

Při těžkém průjmu může být účinnost perorální antikoncepce snížena a doporučuje se použití dalších antikoncepčních metod, aby se zabránilo možnému selhání perorální antikoncepce (viz informace o preskripci perorální antikoncepce).

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Prukaloprid má nízký potenciál farmakokinetické interakce. Ve velké míře se v nezměněné formě vylučuje močí (přibližně 60 % dávky) a metabolismus *in vitro* je velmi pomalý.

V *in vitro* studiích na lidských jaterních mikrosomech prukaloprid v terapeuticky relevantních koncentracích neinhiboval specifickou aktivitu CYP450.

I když může být prukaloprid slabým substrátem pro P-glykoprotein (P-gp), není v klinicky relevantních koncentracích inhibátorem P-gp.

#### Účinky prukalopridu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Při současném podávání erythromycinu a prukalopridu bylo zjištěno 30% zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu. Mechanismus této interakce není jasný.

Prukaloprid neměl klinicky relevantní účinky na farmakokinetiku warfarinu, digoxinu, alkoholu, paroxetinu nebo perorální antikoncepce.

#### Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku prukalopridu

Ketokonazol (200 mg dvakrát denně), potentní inhibitor CYP3A4 a P-gp, zvýšil systémovou expozici prukalopridu asi o 40 %. Tento účinek je příliš malý na to, aby byl klinicky relevantní. Interakce

podobného rozsahu lze očekávat u dalších potentních inhibitorů P-gp, jako je verapamil, cyklosporin A a chinidin.

Terapeutické dávky probenecidu, cimetidinu, erytromycinu a paroxetinu neovlivnily farmakokinetiku prukalopridu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby prukalopridem používat účinnou antikoncepci.

##### Těhotenství

Údaje o podávání prukalopridu těhotným ženám jsou omezené. V klinických studiích byly zaznamenány případy spontánního potratu, i když za přítomnosti jiných rizikových faktorů je vztah k prukalopridu neznámý. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (včetně těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje (viz bod 5.3)). Používání přípravku Resolor se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

##### Kojení

Studie s lidmi prokázala, že je prukaloprid vylučován do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách přípravku Resolor se neočekává žádný vliv na kojené novorozence nebo kojence. Vzhledem k absenci údajů u člověka u žen, které aktivně kojí při užívání přípravku Resolor, je na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Resolor.

##### Fertilita

Studie na zvířatech ukazují, že se nevyskytují žádné účinky na fertilitu muže nebo ženy.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Resolor může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k tomu, že v klinických studiích byly pozorovány případy závratí a únavy, zejména během prvního dne léčby (viz bod 4.8).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V integrované analýze 17 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií byl přípravek Resolor podáván perorálně asi 3 300 pacientům s chronickou zácpou. Z těchto pacientů obdrželo více než 1 500 pacientů přípravek Resolor v doporučené dávce 2 mg denně, zatímco asi 1 360 pacientů bylo léčeno 4 mg prukalopridu denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s terapií přípravkem Resolor 2 mg byly bolesti hlavy (17,8 %) a gastrointestinální příznaky (bolesti břicha (13,7 %), nevolnost (13,7 %) a průjem (12,0 %)). Nežádoucí účinky se objevují zejména na začátku léčby a obvykle zmizí během několika dní pokračující léčby. Občas byly hlášeny další nežádoucí účinky. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích při doporučené dávce 2 mg byly hlášeny následující nežádoucí účinky s frekvencemi popsány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence je vypočtena na základě integrované analýzy 17 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií.

<b>Tabulka 1: Nežádoucí lékové reakce (NLR) spojené s přípravkem Resolor</b>		
<b>Systém/Orgánová třída</b>	<b>Kategorie incidence</b>	<b>Nežádoucí léková reakce</b>
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě
	Méně časté	Třes, migréna
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem, bolest břicha
	Časté	Zvracení, dyspepsie, flatulence, abnormální gastrointestinální zvuky
	Méně časté	Rektální krvácení
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Polakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Pyrexie, malátnost

#### Popis vybraných nežádoucích reakcí

Po prvním dnu léčby byly nejčastější nežádoucí účinky hlášené s podobnou frekvencí (incidence odlišná ne více než 1 % mezi prukalopridem a placebem) v průběhu terapie přípravkem Resolor jako při podávání placeba, s výjimkou nevolnosti a průjmu, které se nadále objevovaly častěji během terapie přípravkem Resolor, ale méně výrazně (rozdíly v incidenci mezi přípravkem Resolor a placebem mezi 1,3 % resp. 3,4 %).

Palpitace byly hlášeny u 0,7 % pacientů s placebem, 0,9 % pacientů s 1 mg prukalopridu, 0,9 % pacientů s 2 mg prukalopridu a 1,9 % pacientů se 4 mg prukalopridu. Většina pacientů pokračovala v užívání prukalopridu. Podobně jako u jakéhokoli nového příznaku by pacienti měli projednat nově vzniklé palpitace se svým lékařem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Ve studii se zdravými dobrovolníky byla léčba prukalopridem dobře tolerována při podávání v rostoucím titračním schématu do 20 mg jednou denně (10násobek doporučené terapeutické dávky). Předávkování může způsobit příznaky vyplývající z vystupňování známých farmakodynamických účinků prukalopridu a zahrnující bolesti hlavy, nevolnost a průjem. Pro předávkování přípravkem Resolor není k dispozici specifická léčba. Pokud by došlo k předávkování, pacient(ka) by měl(a) být

lěčen symptomaticky a měla by se podle potřeby zahájit podpurná opatření. Nadměrná ztráta tekutin průjmem nebo zvracením může vyžadovat korekci elektrolytových poruch.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná laxativa, ATC kód: A06AX05.

#### Mechanismus účinku

Prukaloamid je dihydrobenzofurankarboxamid s gastrointestinálními prokinetickými účinky. Prukaloamid je selektivní agonista serotoninových (5-HT<sub>4</sub>) receptorů s vysokou afinitou, což pravděpodobně vysvětluje jeho prokinetické účinky. Pouze při koncentracích převyšujících afinitu k receptoru 5-HT<sub>4</sub> minimálně 150krát byla *in vitro* detekována afinita k dalším receptorům. U potkanů indukoval prukaloamid *in vivo* při dávkách vyšších než 5 mg/kg (při hodnotách 30–70násobku klinické expozice nebo vyšších) hyperprolaktinémii antagonistickým účinkem na D<sub>2</sub> receptor.

U psů alteruje prukaloamid motilitu tlustého střeva cestou stimulace serotoninového receptoru 5-HT<sub>4</sub>: stimuluje motilitu proximální části tlustého střeva, zvyšuje gastroduodenální motilitu a akceleruje opožděné vyprazdňování žaludku. Dále jsou prukaloamidem indukované velké migrující kontrakce. To je ekvivalentní pohybům obsahu tlustého střeva u člověka a poskytuje hlavní propulzní sílu pro defekaci. U psů jsou pozorované účinky na gastrointestinální trakt citlivé k blokadě selektivními antagonisty receptoru 5-HT<sub>4</sub>, což dokládá, že pozorované účinky jsou vyvolávány cestou selektivního ovlivnění receptorů 5-HT<sub>4</sub>.

Tyto farmakodynamické účinky prukaloamidu byly potvrzeny u subjektů s chronickou zácpou pomocí manometrie v nezaslepené, randomizované, zkřížené studii zaslepené pro odečítatele hodnotící účinek prukaloamidu 2 mg a osmotického laxativa na motilitu tlustého střeva určenou počtem propagujících kontrakcí střeva o vysoké amplitudě (HAPC, označovaných také jako velké migrující kontrakce). Ve srovnání s léčbou zácpy působící prostřednictvím osmotického účinku zvyšovala prokinetická stimulace prukaloamidem motilitu tlustého střeva měřenou počtem HAPC během prvních 12 hodin po užití hodnoceného přípravku. Klinická významnost nebo přínos tohoto mechanismu účinku ve srovnání s jinými laxativy nebyly hodnoceny.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Dospělá populace

Účinnost přípravku Resolor byla stanovena ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, 12týdenních, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou zácpou (n = 1 279 u přípravku Resolor, 1 124 žen, 155 mužů). Dávky přípravku Resolor studované v každé z těchto tří studií byly 2 mg a 4 mg jednou denně. Primární koncový bod účinnosti byl podílem (%) pacientů, kteří dosáhli normalizace střevních pohybů definovaných jako průměr tří nebo více spontánních úplných pohybů střeva (SCBM) týdně v průběhu 12týdenního léčebného období.

Podíl pacientů, u kterých neposkytují laxativa dostatečnou úlevu, léčených doporučenou dávkou 2 mg přípravku Resolor (n = 458), u nichž bylo dosaženo v průměru  $\geq 3$  SCBM za týden, byl 31,0 % (týden 4) a 24,7 % (týden 12) versus 8,6 % (týden 4) a 9,2 % (týden 12) u placeba. Klinicky významného zlepšení  $\geq 1$  SCBM za týden, nejdůležitějšího sekundárního cílového parametru bodu účinnosti, bylo dosaženo u 51,0 % (týden 4) a 44,2 % (týden 12) léčených 2 mg přípravku Resolor versus 21,7 % (týden 4) a 22,6 % (týden 12) u pacientů s placebem.

Bylo také prokázáno, že účinek přípravku Resolor na spontánní pohyby střeva (SBM) je statisticky významnější než placebo vzhledem k podílu pacientů, kteří zaznamenali nárůst  $\geq 1$  SBM/týden v průběhu 12týdenního léčebného období. Ve 12. týdnu mělo 68,3 % pacientů léčených 2 mg přípravku Resolor průměrný nárůst  $\geq 1$  SBM/týden versus 37,0 % pacientů s placebem (p < 0,001 vs. placebo).

U všech tří studií vedla léčba přípravkem Resolor také k významnému zlepšení ve validované a pro chorobu specifické skupině příznakových parametrů (PAC-SYM), zahrnující příznaky břišní (nadýmání, diskomfort, bolest a křeče), stolice (neúplné pohyby střeva, falešný pocit nucení na stolici, tlačení, příliš tvrdá stolice, příliš málo stolice) a příznaky rektální (bolestivé pohyby střeva, pálení, krvácení/trhliny), stanovované ve 4. a 12. týdnu. Ve 4. týdnu činil podíl pacientů se zlepšením  $\geq 1$  oproti výchozí hodnotě v podstupnicích příznaků břišních, stolice a rektálních systému PAC-SYM 41,3 %, 41,6 %, resp. 31,3 % u pacientů léčených 2 mg přípravku Resolor ve srovnání s 26,9 %, 24,4 %, resp. 22,9 % u pacientů s placebem. Podobné výsledky byly pozorovány ve 12. týdnu: 43,4 %, 42,9 %, resp. 31,7 % u pacientů se 2 mg přípravku Resolor versus 26,9 %, 27,2 %, resp. 23,4 % u pacientů s placebem ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Významný přínos na mnoho parametrů kvality života, jako je stupeň spokojenosti s léčbou a střevními zvyklostmi, fyzickými a psychosociálními potížemi, obavami a starostmi, byl také pozorován při hodnocení v časových bodech ve 4. a 12. týdnu. Ve 4. týdnu byl v podstupnici hodnocení zácpy pacienta – spokojenost s kvalitou života (PAC-QOL) podíl pacientů se zlepšením  $\geq 1$  oproti výchozí hodnotě 47,7 % u pacientů léčených 2 mg přípravku Resolor ve srovnání se 20,2 % u pacientů s placebem. Podobné výsledky byly pozorovány ve 12. týdnu: 46,9 % u pacientů se 2 mg přípravku Resolor versus 19,0 % u pacientů s placebem ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Dále byla v 12týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N=370) u pacientů s chronickou zácpou hodnocena účinnost, bezpečnost a tolerance přípravku Resolor. Primární koncový parametr studie byl splněn: statisticky významně vyšší procento subjektů ve skupině s přípravkem Resolor (37,9 %) mělo v průměru  $\geq 3$  SCBM/týden ve srovnání se subjekty v léčebné skupině s placebem (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) v průběhu 12týdenní dvojitě zaslepeného léčebného období. Bezpečnostní profil přípravku Resolor byl v souladu s tím, který byl pozorován u pacientek.

#### Dlouhodobá studie

Účinnost a bezpečnost přípravku Resolor u pacientů (ve věku  $\geq 18$  let) s chronickou zácpou byla hodnocena v 24-týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N=361). Podíl pacientů s průměrnou frekvencí  $\geq 3$  spontánních úplných stolic (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM) za týden (tzn. respondéři) během 24 týdnů dvojitě zaslepené léčebné fáze nebyl statisticky významný ( $p=0,367$ ) mezi skupinou léčenou prukalopridem (25,1 %) a s placebem (20,7 %). Rozdíl mezi léčebnými skupinami v průměrné frekvenci  $\geq 3$  SCBM za týden nebyl statisticky významný v průběhu Týdnů 1-12, což je v protikladu k 5 dalšími multicentrickým, randomizovaným, dvojitě zaslepeným, 12-týdenním placebem kontrolovaným studiím, které prokazovaly u dospělých pacientů v tomto časovém bodě účinnost. Studie je proto považována za neprůkaznou z hlediska účinnosti. Nicméně souhrn údajů včetně dalších dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných 12-týdenních studií podporuje účinnost přípravku Resolor. Bezpečnostní profil přípravku Resolor v této 24-týdenní studii byl ve shodě s profilem z předchozích 12-týdenních studií.

Bylo prokázáno, že přípravek Resolor nezpůsobuje rebound fenomén ani nevyvolává závislost.

#### Důkladná studie QT

Byla provedena důkladná studie QT, hodnotící účinky přípravku Resolor na interval QT při terapeutických (2 mg) a supratherapeutických dávkách (10 mg), která srovnávala prukaloprid s účinky placeba a pozitivní kontroly. Tato studie neukázala významné rozdíly mezi přípravkem Resolor a placebem při žádné dávce na základě měření průměrného QT a profilové analýzy. To potvrdilo výsledky dvou placebem kontrolovaných QT studií. Ve dvojitě zaslepených klinických studiích byla incidence nežádoucích účinků souvisejících s QT a komorovou arytmií nízká a srovnatelná s placebem.

#### Pediatriká populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Resolor u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 18 let) s funkční zácpou byla hodnocena v 8týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N = 213), po níž následovala 16týdenní otevřená, komparátorem kontrolovaná (polyethylenglykol 4000) studie trvající až 24 týdnů (N = 197). Podávaná počáteční dávka byla 0,04 mg/kg/den titrovaná

od 0,02 do 0,06 mg/kg/den (na maximálně 2 mg denně) pro děti s hmotností  $\leq 50$  kg podávána jako perorální roztok přípravku Resolor nebo odpovídající placebo. Dětem s hmotností  $> 50$  kg byly podávány tablety přípravku Resolor 2 mg/den nebo odpovídající placebo.

Odpověď na léčbu byla definována jako průměrně  $\geq 3$  spontánní odchody stolice (SOS) za týden a průměrný počet epizod inkontinence stolice  $\leq 1$  za 2 týdny. Výsledky studie neprokázaly žádné rozdíly v účinnosti mezi přípravkem Resolor a placebem, s četností odpovědi 17 % a 17,8 %, v tomto pořadí ( $P = 0,9002$ ). Přípravek Resolor byl obvykle dobře snášen. Incidence subjektů s nejméně 1 nežádoucí příhodou vzniklou při léčbě (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) u skupiny léčené přípravkem Resolor (69,8 %) byla podobná incidenci u skupiny dostávající placebo (60,7 %). Bezpečnostní profil přípravku Resolor u dětí byl celkově stejný jako u dospělých.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Prukaloprid je rychle vstřebáván; po jedné perorální dávce 2 mg u zdravých pacientů bylo  $C_{max}$  dosaženo za 2-3 hodiny. Absolutní perorální biologická dostupnost je  $> 90$  %. Současné užívání s jídlem neovlivňuje perorální biologickou dostupnost prukalopridu.

### Distribuce

Prukaloprid je rozsáhle distribuován a má rovnovážný distribuční objem ( $V_{dss}$ ) 567 litrů. Prukaloprid se váže na plazmatické bílkoviny asi ze 30 %.

### Biotransformace

Metabolismus není hlavní cestou eliminace prukalopridu. *In vitro* je metabolismus lidských jater velmi pomalý a nacházejí se pouze malá množství metabolitů. Ve studii perorální dávky s radioaktivně značeným prukalopridem u člověka byla malá množství sedmi metabolitů zjištěna v moči a ve stolici. Kvantitativně nejdůležitější vylučovaný metabolit, R107504, představoval 3,2 % a 3,1 % dávky v moči resp. stolici. Další metabolity identifikované a kvantifikované v moči a stolici byly R084536 (tvořený N-dealkylací) představují 3 % dávky a produkty hydroxylace (3 % dávky) a N-oxidace (2 % dávky). Nezměněná léčivá látka tvořila asi 92 - 94 % celkové radioaktivity v plazmě a pouze R107504, R084536 a R104065 (tvořený O-demetylací) byly identifikovány jako minoritní plazmatické metabolity.

### Eliminace

Velká frakce léčivé látky je vylučována nezměněná (asi 60 - 65 % podané dávky v moči a asi 5 % ve stolici). Vylučování nezměněného prukalopridu ledvinami zahrnuje pasivní filtraci a aktivní sekreci. Plazmatická clearance prukalopridu je v průměru 317 ml/min. Jeho terminální poločas je asi jeden den. Rovnovážného stavu je dosaženo během tří až čtyř dnů. Při dávkování jednou denně s použitím 2 mg prukalopridu fluktuuje rovnovážný stav plazmatické koncentrace mezi nejnižšími a nejvyššími hodnotami 2,5, resp. 7 ng/ml. Poměr akumulace po dávkování jednou denně se pohybuje od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukalopridu je proporcionální dávce v rámci terapeutického rozmezí a nad terapeutickým rozmezím (testováno do 20 mg). Prukaloprid jednou denně vykazuje časově nezávislou kinetiku při prodloužené léčbě.

### Zvláštní populace

#### Populační farmakokinetika

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že zjevná celková clearance prukalopridu byla v korelaci s clearancí kreatininu, ale věk, tělesná hmotnost, pohlaví a rasa neměly žádný vliv.

#### Starší osoby

Po dávkování jednou denně 1 mg byly vrcholové plazmatické koncentrace a AUC prukalopridu u starších osob 26 % až 28 % vyšší než u mladých dospělých. Tento účinek je možné dát do souvislosti s porušenou funkcí ledvin u starších osob.

### Porucha ledvin

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byly plazmatické koncentrace prukalopridu po jedné 2mg dávce v průměru o 25 %, resp. o 51 % vyšší u pacientů s mírnou ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/min), resp. střední ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/min) poruchou ledvin. U pacientů s těžkou poruchou ledvin ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) byly plazmatické koncentrace 2,3násobkem hladiny u zdravých pacientů (viz bod 4.2 a 4.4).

### Porucha jater

Mimorenální eliminace přispívá k cca 35 % celkové eliminace. V malé farmakokinetické studii byly hodnoty  $C_{max}$  a AUC prukalopridu v průměru o 10-20 % vyšší u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými pacienty (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Rozšířené série studií farmakologické bezpečnosti se speciálním důrazem na kardiovaskulární parametry neukázaly žádné relevantní změny v hemodynamických a EKG parametrech (QTc) s výjimkou mírného zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku pozorovaného u prasat v anestezii po intravenózním podání a zvýšení krevního tlaku u psů při vědomí po intravenózním bolusu, což nebylo pozorováno u psů v anestezii ani po perorálním podání u psů, přičemž bylo dosaženo podobné plazmatické hladiny. Studie subkutánní neonatální/juvenilní toxicity provedené u potkanů starých 7 – 55 dnů ukázala hladinu NOAEL 10 mg/kg/den. Poměr expozice  $AUC_{0-24h}$  při NOAEL ve srovnání s dětmi (dávka asi 0,04 mg/kg denně) byl v rozsahu 21 a 71 a poskytuje adekvátní bezpečnostní mez pro klinickou dávku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktosy  
Mikrokrystalická celulóza  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelosa  
Monohydrát laktosy  
Triacetin  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol  
Červený oxid železitý (E172)  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.



## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Dávkovací blistry z Al/Al perforovaných jednotek (označené kalendářem) obsahující 7 tablet. Jedno balení obsahuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 nebo 84 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irsko  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/581/002 (28 tablet)

EU/1/09/581/004 (7 tablet)

EU/1/09/581/006 (14 tablet)

EU/1/09/581/008 (84 tablet)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. října 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 6. června 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.