

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stercore 1 mg comprimate filmate  
Stercore 2 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține prucalopridă 1 mg sau 2 mg (sub formă de succinat).

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză.

Fiecare comprimat filmat de 1 mg conține lactoză monohidrat 78,02 mg.

Fiecare comprimat filmat de 2 mg conține lactoză monohidrat 156,012 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

1 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate cu „10” pe una dintre fețe, netede pe cealaltă față, cu diametrul nucleului de aproximativ 6 mm.

2 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, marcate cu „20” pe una dintre fețe, netede pe cealaltă față, cu diametrul nucleului de aproximativ 8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Stercore este indicat în tratamentul simptomatic al constipației cronice la adulții la care laxativele nu au determinat o ameliorare corespunzătoare.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

2 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente, în orice moment al zilei.

Datorită modului specific de acțiune al prucalopridei (stimularea motilității propulsive), nu este de așteptat ca depășirea dozei zilnice de 2 mg să determine creșterea eficacității.

Dacă administrarea de prucalopridă o dată pe zi nu este eficace după 4 săptămâni de tratament, pacientul trebuie reexaminat, iar beneficiul continuării tratamentului trebuie reconsiderat.

Eficacitatea prucalopridului a fost stabilită prin studii dublu orb, controlate cu placebo, pentru o perioadă de până la 3 luni. Eficacitatea pe o perioadă mai mare de 3 luni nu a fost demonstrată în cadrul studiilor controlate cu placebo (vezi pct. 5.1). În caz de tratament prelungit, beneficiul terapeutic trebuie reevaluat la intervale regulate.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (>65 ani)*

Doza inițială recomandată este de 1 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2); dacă este necesar, doza poate fi crescută la 2 mg o dată pe zi.

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) este de 1 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.3 și 5.2). Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), tratamentul se începe cu o doză de 1 mg administrată o dată pe zi, care poate fi crescută la 2 mg, dacă acest lucru este necesar pentru îmbunătățirea eficacității și dacă doza de 1 mg este bine tolerată (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

##### *Copii și adolescenți*

Stercore nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală care necesită dializă.

Perforație sau obstrucție intestinală determinate de tulburări structurale sau funcționale ale peretelui intestinal, ileus obstructiv, boli inflamatorii severe ale tractului intestinal, cum sunt boala Crohn, colita ulcerativă și megacolonul/megarectul toxic.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Excreția renală este calea principală de eliminare a prucalopridului (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză de 1 mg (vezi pct. 4.2).

Se impune prudență când se prescrie Stercore la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C ChildPugh), din cauza datelor limitate la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Există informații limitate privind siguranța și eficacitatea utilizării Stercore la pacienții cu boli concomitente severe sau nestabilizate din punct de vedere clinic (de exemplu boli cardiovasculare sau pulmonare, tulburări neurologice sau psihice, cancer sau SIDA și alte tulburări endocrine). Sunt necesare măsuri de precauție în cazul recomandării Stercore pacienților cu astfel de afecțiuni, în special când este administrat la pacienții cu antecedente de aritmii sau boală ischemică cardiovasculară.

În caz de diaree severă, eficacitatea contraceptivelor orale poate fi redusă și se recomandă utilizarea unei metode contraceptive suplimentare, pentru a preveni posibilitatea de eșec al contracepției orale (vezi recomandările pentru contraceptivele orale).

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Prucalopridul are un potențial redus de interacțiune farmacocinetică. Se excretă extensiv sub formă nemodificată în urină (aproximativ 60% din doză) și metabolizarea *in vitro* este foarte lentă.

În studiile *in vitro*, prucalopridul nu a inhibat în mod specific activitatea sistemului enzimatic CYP450 la nivelul microzomilor hepatici umani, la concentrații relevante din punct de vedere terapeutic.

Deși prucalopridul poate fi un substrat slab pentru glicoproteina P (P-gp), acesta nu este un inhibitor al P-gp la concentrațiile relevante clinic.

##### *Efectele prucalopridului asupra farmacocineticii altor medicamente*

S-a observat o creștere cu 30% a concentrațiilor plasmatice ale eritromicinei în timpul administrării concomitente a prucalopridului. Nu se cunoaște mecanismul acestei interacțiuni.

Nu au existat efecte relevante clinic ale administrării de prucaloprid asupra farmacocineticii warfarinei, digoxinei, alcoolului etilic, paroxetinei sau contraceptivelor orale.

##### *Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii prucalopridului*

Ketoconazolul (200 mg de două ori pe zi), un inhibitor puternic al CYP3A4 și al P-gp, a determinat creșterea expunerii sistemice la prucaloprid cu aproximativ 40%. Acest efect este prea mic pentru a fi relevant clinic.

Interacțiuni de amploare asemănătoare pot fi anticipate cu alți inhibitori puternici ai Pgp, cum sunt: verapamilul, ciclosporina A și chinidina.

Dozele terapeutice de probenecid, cimetidină, eritromicină și paroxetină nu au influențat farmacocinetica prucalopridului.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu prucaloprid.

##### Sarcina

Există o cantitate limitată de date în urma utilizării de prucaloprid la femeile gravide. În timpul studiilor clinice s-au observat cazuri de avort spontan, deși, în prezența altor factori de risc, legătura cu administrarea de prucaloprid nu este cunoscută. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra toxicității reproductive (inclusiv a sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale) (vezi pct. 5.3.). Prucalopridul nu se recomandă în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

##### Alăptarea

Un studiu la om a demonstrat că prucaloprid se excretă în laptele matern. Nu se anticipează ca prucalopridul administrat la doze terapeutice să aibă efecte asupra nou-născuților/sugarilor. În absența datelor din studii la femeile care au alăptat în mod activ în timpul tratamentului cu prucaloprid, trebuie luată decizia dacă să fie oprită alăptarea sau să fie oprit tratamentul cu prucaloprid, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

## Fertilitatea

Studiile la animale indică faptul că nu există efecte asupra fertilității masculine sau feminine.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Prucalopridul poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece în studiile clinice s-au observat amețeli și oboseală, în special în prima zi de tratament (vezi pct. 4.8.).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Sumarul profilului de siguranță

Într-o analiză integrată a 17 studii în dublu orb controlate cu placebo, prucaloprid a fost administrat oral la aproximativ 3300 de pacienți cu constipație cronică. Dintre acești pacienți, peste 1500 au fost tratați cu prucaloprid în doza recomandată de 2 mg pe zi, iar aproximativ 1360 au fost tratați cu 4 mg prucaloprid zilnic. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate asociate cu terapia cu prucaloprid de 2 mg sunt cefaleea (17,8%) și simptomele gastro-intestinale (dureri abdominale (13,7%), greață (13,7%) și diaree (12,0%)). Reacțiile adverse apar predominant la începutul terapiei și, de regulă, dispar în decurs de câteva zile în timpul continuării tratamentului. Alte reacții adverse au fost raportate ocazional. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice controlate, la doza recomandată de 2 mg, cu frecvențe corespunzătoare valorilor: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt calculate pe baza analizei integrate a 17 studii în dublu orb controlate cu placebo.

*Tabelul 1: Reacții adverse la medicament (ADR) asociate cu prucaloprid*

<b>Sisteme/ organe</b>	<b>Categoria de incidență</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Tremor, migrene
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree, dureri abdominale
	Frecvente	Vărsături, dispepsie, flatulență, zgomote intestinale neobișnuite
	Mai puțin frecvente	Rectoragie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Polakiurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Oboseală
	Mai puțin frecvente	Pirexie, stare generală de rău

#### Descrierea unor reacții adverse

După prima zi de tratament, în timpul terapiei cu prucaloprid comparativ cu administrarea de placebo, cele mai frecvente reacții adverse sunt raportate cu frecvențe similare (diferență de cel mult 1% a incidenței

între prucaloprid și placebo), cu excepția greței și diareei, care au apărut totuși mai frecvent în timpul tratamentului cu prucaloprid, însă mai puțin pronunțat (diferența incidenței dintre prucaloprid și placebo fiind de 1,3% și respectiv 3,4%).

S-au raportat palpitații la 0,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, la 0,9% dintre pacienții tratați cu prucaloprid 1 mg, la 0,9% dintre pacienții tratați cu prucaloprid 2 mg și la 1,9% dintre pacienții tratați cu prucaloprid 4 mg. Majoritatea pacienților a continuat să utilizeze prucaloprid. Ca și în cazul oricăror simptome noi, pacienții trebuie să discute cu medicul lor despre apariția palpitațiilor.

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, tratamentul cu prucaloprid a fost bine tolerat când a fost administrat conform schemei terapeutice de creștere a dozelor până la 20 mg o dată pe zi (de 10 ori mai mare decât doza terapeutică recomandată). Supradozajul poate determina simptome rezultate dintr-o augmentare a efectelor farmacodinamice cunoscute ale prucalopridului, care includ cefalee, greață și diaree. Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu prucaloprid. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și se vor institui măsurile de susținere a funcțiilor vitale, dacă este necesar. Pierderea marcată de lichide determinată de diaree sau vărsături poate necesita corectarea tulburărilor electrolitice.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru tratamentul constipației, codul ATC: A06AX05.

#### Mecanism de acțiune

Prucalopridul este o dihidrobenzofurancarboxamidă cu activități procinetice gastro-intestinale.

Prucalopridul este un agonist selectiv, cu afinitate mare, al receptorilor serotoninergici (5-HT<sub>4</sub>), fapt care poate explica efectele sale procinetice. *In vitro*, numai la concentrații care depășesc valoarea de afinitate a receptorului 5-HT<sub>4</sub> de cel puțin 150 de ori, s-a observat o afinitate pentru alți receptori. *In vivo*, administrarea de prucaloprid la doze peste 5 mg/kg (și de 30-70 de ori expunerea clinică) la șobolan a indus hiperprolactinemie cauzată de o acțiune antagonistă la nivelul receptorului D<sub>2</sub>.

#### Efecte farmacodinamice

La câine, prucalopridul modifică motilitatea colonului prin stimularea receptorului serotoninergic 5-HT<sub>4</sub>: acesta stimulează motilitatea colonului proximal, intensifică motilitatea gastroduodenală și accelerează golirea gastrică întârziată. Mai mult, prucalopridul induce contracții propulsive masive. La om, acestea determină deplasarea conținutului colonului și asigură principala forță propulsivă pentru defecație. La câine, efectele observate la nivelul tractului gastrointestinal sunt influențate de blocarea receptorului 5-HT<sub>4</sub> prin administrarea de antagoniști selectivi ai acestuia, ilustrând faptul că efectele observate sunt exercitate prin acțiune selectivă asupra receptorilor 5-HT<sub>4</sub>.

Aceste efecte farmacodinamice ale prucalopridului au fost confirmate la pacienți cu constipație cronică, folosind manometria în cadrul unui studiu deschis, randomizat, încrucișat, cu investigator „orb”, care a investigat efectul prucalopridului 2 mg și al unui laxativ osmotic asupra motilității colonului, determinată prin numărul de contracții propulsive de mare amplitudine ale colonului (HAPC, cunoscute și sub denumirea de contracții propulsive masive). Prin comparație cu un tratament împotriva constipației care lucrează prin acțiune osmotică, stimularea prokinetică cu prucaloprid a crescut motilitatea colonului, măsurată prin numărul de HAPC în primele 12 ore după administrarea medicamentului investigat. Semnificația clinică sau beneficiul acestui mecanism de acțiune comparativ cu alte laxative nu au fost investigate.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Adulți

Eficacitatea prucalopridului a fost stabilită în trei studii multicentrice, randomizate, dublu orb, controlate cu placebo, cu o durată de 12 săptămâni, efectuate la pacienți cu constipație cronică (n=1279 în grupul de tratament cu prucaloprid, dintre care 1124 de femei și 155 de bărbați). Dozele de prucaloprid studiate în fiecare dintre aceste trei studii au inclus doze de 2 mg și 4 mg administrate o dată pe zi. Criteriul principal final de evaluare a eficacității a fost proporția (%) de pacienți care au ajuns la normalizarea defecărilor, definită ca o medie de trei sau mai multe defecări spontane, complete (DSC) pe săptămână, pe o perioadă de 12 săptămâni de tratament.

Proporția pacienților la care tratamentul cu laxative nu a provocat o îmbunătățire adecvată, tratate cu doza recomandată de prucaloprid de 2 mg (n=458), care a atins o medie de  $\geq 3$  DSC pe săptămână a fost de 31,0% (săptămâna 4) și de 24,7% (săptămâna 12), comparativ cu 8,6% (săptămâna 4) și 9,2% (săptămâna 12) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. O îmbunătățire semnificativă clinic de  $\geq 1$  DSC pe săptămână, cel mai important criteriu secundar de evaluare a eficacității, a fost atinsă la 51,0% (săptămâna 4) și 44,2% (săptămâna 12) dintre pacienții tratați cu prucaloprid 2 mg, comparativ cu 21,7% (săptămâna 4) și 22,6% (săptămâna 12) dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Efectul prucalopridului asupra defecărilor spontane complete (DSC) s-a dovedit, de asemenea, superior statistic față de placebo pentru procentul de pacienți cu o creștere de  $\geq 1$  DSC/săptămână, pe parcursul perioadei de tratament de 12 săptămâni. În săptămâna 12, 68,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament cu prucaloprid 2 mg au prezentat o creștere medie de  $\geq 1$  DSC/săptămână față de 37% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,001$  față de placebo).

În toate cele trei studii, tratamentul cu prucaloprid a determinat și îmbunătățiri semnificative ale unui set de simptome specifice și validate ale bolii (PAC-SYM), incluzând simptome abdominale (flatulență, disconfort, durere și crampe), ale scaunului (defecări incomplete, alarme false, efort la defecare, scaune prea dure, prea mici) și rectale (defecări dureroase, senzație de arsură, rectoragii/scurgeri rectale), determinate în săptămâna 4 și în săptămâna 12. În săptămâna 4, procentul pacienților cu o ameliorare  $\geq 1$  față de momentul inițial în ceea ce privește subscalele PAC-SYM de simptome abdominale, ale scaunului și rectale a fost de 41,3%, 41,6%, și, respectiv, de 31,3% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu prucaloprid 2 mg, comparativ cu 26,9%, 24,4% și 22,9% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În săptămâna 12 au fost observate rezultate similare: 43,4%, 42,9%, și, respectiv, 31,7% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu prucaloprid 2 mg față de 26,9%, 27,2%, și 23,4% la pacienții cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,001$  față de placebo).

De asemenea, un beneficiu semnificativ asupra unui număr de criterii privind calitatea vieții, cum sunt: gradul de satisfacție în ceea ce privește tratamentul și obiceiurile intestinale, disconfortul fizic și psihosocial precum și grijile și preocupările, a fost observat în ambele momente de evaluare din săptămâna 4 și din săptămâna 12. În săptămâna 4, procentul pacienților cu o ameliorare  $\geq 1$  față de momentul inițial pe subscala de satisfacție *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life* (PACQOL) (calitatea vieții în ceea ce privește evaluarea constipației de către pacient) a fost de 47,7% la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu prucaloprid 2 mg, comparativ cu 20,2% la pacienții tratați cu placebo. În săptămâna 12 au fost observate rezultate similare: 46,9% la pacienții cărora li s-a administrat

tratament cu prucaloprid 2 mg, față de 19,0% la pacienții cărora li s-a administrat placebo ( $p < 0,001$  față de placebo).

În plus, eficacitatea, siguranța și gradul de tolerare al prucalopridului la pacienți de sex masculin cu constipație cronică au fost evaluate în cadrul unui studiu cu durata de 12 săptămâni, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (N=370). Criteriul principal final de evaluare a studiului a fost atins: un procent semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de subiecți din grupul care a primit prucaloprid (37,9%) a avut o medie de  $\geq 3$  DSC/săptămână în comparație cu subiecții din grupul de tratament cu placebo (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) pe parcursul celor 12 săptămâni de tratament dublu orb. Profilul de siguranță al prucalopridului a fost conform cu cel observat la pacienții de sex feminin.

#### *Studiu de lungă durată*

Eficacitatea și siguranța prucalopridului la pacienți (cu vârstă  $\geq 18$  ani) cu constipație au fost evaluate în cadrul unui studiu de 24 de săptămâni, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (N=361). Proporția pacienților cu o frecvență săptămânală medie de  $\geq 3$  defecări spontane complete (DSC) (adică cei care au răspuns favorabil la tratament) pe durata fazei de tratament dublu orb de 24 de săptămâni nu a fost diferită din punct de vedere statistic între grupurile cărora li s-a administrat prucaloprid (25,1%) și placebo (20,7%). Diferența dintre grupurile de tratament în ceea ce privește frecvența săptămânală medie de  $\geq 3$  DSC nu a fost semnificativă statistic pe durata săptămânilor 1-12, ceea ce nu este în concordanță cu celelalte 5 studii multicentrice, randomizate, dublu orb, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, care au demonstrat eficacitatea în acest moment al tratamentului la pacienții adulți. De aceea, studiul a fost considerat ca fiind neconcludent în ceea ce privește eficacitatea prucalopridului. Totuși, toate datele, inclusiv cele provenite din celelalte studii dublu orb, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, sprijină eficacitatea prucalopridului. Profilul de siguranță al prucalopridului în acest studiu de 24 de săptămâni a fost în concordanță cu cel observat în studiile anterioare cu durata de 12 săptămâni. S-a demonstrat că prucaloprid nu determină fenomene de recurență și nici nu induce dependență.

#### *Studiu aprofundat QT*

S-a realizat un studiu aprofundat QT, pentru a evalua efectele prucalopridului asupra intervalului QT, la doze terapeutice (2 mg) și la doze mai mari decât cele terapeutice (10 mg) și s-au comparat cu efectele la grupul la care s-a administrat placebo și la grupul de control. Acest studiu nu a demonstrat diferențe semnificative între prucaloprid și placebo, la niciuna dintre doze, pe baza valorilor medii ale QT și a analizei valorilor aberante. Aceasta a confirmat rezultatele a două studii QT controlate cu placebo. În studiile clinice dublu-orb, incidența reacțiilor adverse legate de QT și aritmii ventriculare a fost mică și comparabilă cu placebo.

#### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea și siguranța prucalopridului la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani) cu constipație funcțională au fost evaluate într-un studiu clinic de 8 săptămâni, dublu orb, controlat cu placebo (N=213), urmat de un studiu deschis de 16 săptămâni, controlat cu grup martor (polietilenglicol 4000), cu durata maximă de 24 de săptămâni (N=197). Doza inițială a fost de 0,04 mg/kg/zi, titrată între 0,02 și 0,06 mg/kg/zi (până la maximum 2 mg pe zi) la copii cu greutatea corporală  $\leq 50$  kg, administrată sub formă de soluție orală de prucaloprid sau placebo corespunzător. Copiii și adolescenții cu greutatea corporală  $> 50$  kg au primit 2 mg/zi prucaloprid sub formă de comprimate sau placebo corespunzător.

Răspunsul la tratament a fost definit ca având o medie de  $\geq 3$  defecări spontane (DSC) pe săptămână și o medie a episoadelor de incontinență fecală de  $\leq 1$  la două săptămâni. Rezultatele studiului nu au indicat nicio diferență de eficacitate între prucaloprid și placebo, cu rate de răspuns la tratament de 17% și respectiv 17,8% ( $P = 0,9002$ ). Prucaloprid a fost în general bine tolerat. Incidența subiecților care au prezentat cel puțin 1 eveniment advers ca urmare a administrării tratamentului a fost similară între grupul tratat cu prucaloprid (69,8%) și grupul tratat cu placebo (60,7%). În general, profilul de siguranță al prucalopridului la copii și adolescenți a fost același ca și la adulți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Prucalopridul se absoarbe rapid; după administrarea orală a unei doze unice de 2 mg la subiecții sănătoși,  $C_{max}$  a fost atinsă în 2-3 ore. Biodisponibilitatea orală absolută este  $> 90\%$ . Aportul concomitent de alimente nu influențează biodisponibilitatea orală a prucalopridului.

### Distribuție

Prucalopridul se distribuie extensiv și are un volum de distribuție ( $V_{d,ss}$ ) la starea de echilibru de 567 de litri. Legarea de proteinele plasmatică a prucalopridului este de aproximativ 30%.

### Metabolizare

Metabolizarea nu reprezintă principala cale de eliminare a prucalopridului. *In vitro*, metabolizarea hepatică umană este foarte lentă și se regăsesc cantități mici de metaboliți. La om, într-un studiu de administrare orală de prucaloprid marcat radioactiv s-au regăsit în urină și fecale cantități mici din șapte metaboliți. Metabolitul cel mai important din punct de vedere cantitativ din excreții, R107504, a reprezentat 3,2% și respectiv 3,1% din doza din urină și materii fecale. Alți metaboliți identificați și cuantificați în urină și materii fecale au fost R084536 (format prin N-dezalchilare), reprezentând 3% din doză și produși rezultați în urma proceselor de hidroxilare (3% din doză) și N-oxidare (2% din doză). Substanța activă nemodificată a reprezentat aproximativ 92-94% din radioactivitatea totală din plasmă. R107504, R084536 și R104065 (formați prin O-demetilare) au fost identificați ca fiind metaboliți minori din plasmă.

### Eliminare

O mare parte din substanța activă se excretă nemodificată (60-65% din doza administrată în urină și aproximativ 5% în fecale). Excreția renală a prucalopridului nemodificat implică atât filtrarea pasivă, cât și secreția activă. Clearance-ul plasmatic al prucalopridului este în medie de 317 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ o zi. Starea de echilibru este atinsă în decurs de trei până la patru zile. În cazul tratamentului cu o doză de 2 mg prucaloprid administrată odată pe zi, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru oscilează între valori minime și maxime de 2,5 și respectiv 7 ng/ml. Raportul de acumulare după schema de tratament cu administrare o dată pe zi a variat între 1,9 și 2,3. Farmacocinetica prucalopridului este proporțională cu doza în interiorul și în afara intervalului terapeutic (testat până la 20 mg). Prucalopridul administrat o dată pe zi prezintă o cinetică independentă de timp, în cursul unui tratament de lungă durată.

### Grupe speciale de pacienți

#### Farmacocinetica populațională

O analiză a farmacocineticii populaționale a arătat faptul că clearance-ul total aparent al prucalopridului a fost corelat cu clearance-ul creatininei, iar vârsta, greutatea, sexul sau rasa nu au avut nicio influență.

#### Vârstnici

După administrarea unei doze de 1 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatică maxime și ASC ale prucalopridului la pacienții vârstnici au fost cu 26% până la 28% mai mari decât la adulții tineri. Acest efect poate fi atribuit unei funcții renale reduse la vârstnici.

#### Insuficiență renală

Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatică ale prucalopridului după administrarea unei doze unice de 2 mg au fost în medie cu 25% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{CR}$  50-79 ml/minut respectiv cu 51% mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată ( $Cl_{CR}$  25-49 ml/minut). La pacienții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/minut), concentrațiile plasmatică au fost de 2,3 ori mai mari comparativ cu cele ale subiecților sănătoși (vezi pct. 4.2 și 4.4).



### Insuficiență hepatică

Eliminarea pe alte căi decât cea renală contribuie cu aproximativ 35% la eliminarea totală. În cadrul unui studiu farmacocinetic restrâns, valorile  $C_{max}$  și ASC ale prucalopridului au fost, în medie, cu 10-20% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, comparativ cu subiecții sănătoși (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

O serie extinsă de studii farmacologice privind siguranța, cu un accent special asupra parametrilor cardiovasculari, au arătat că nu există schimbări relevante în hemodinamică și parametrii derivați ECG (QTc) cu excepția unei creșteri minore a ritmului cardiac și tensiunii arteriale observate la porcii anesteziați, după administrarea intravenoasă și o creștere a tensiunii arteriale la câinii conștienți după administrarea intravenoasă în bolus, care nu s-a observat nici la câinii anesteziați sau după administrarea orală la câini, în doze care determină atingerea unor concentrații plasmatiche similare. Un studiu privind toxicitatea subcutanată neonatală/juvenilă efectuat la șobolani cu vârsta între 7-55 zile a indicat o doză maximă fără efect toxic (NOAEL) de 10 mg/kg/zi. Rata de expunere  $ASC_{0-24h}$  la NOAEL comparativ cu copiii (la doze de aproximativ 0,04mg/kg pe zi) s-a situat între 21 și 71, oferind o marjă de siguranță adecvată pentru doza clinică.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E 460)

Lactoză monohidrat

Dioxid de siciliu coloidal anhidru (E 551)

Stearat de magneziu (E 572)

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză (E 464)

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetină (E 1518)

Oxid roșu de fer (comprimat filmat de 2 mg)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Stercore 1 mg și 2 mg comprimate filmate este ambalat în blistere de Al/Al. Fiecare cutie conține 7, 14, 28 sau 84 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament sau reziduu material trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medochemie Limited  
Constantinoupoleos 1-10, Limassol, 3011  
Cipru

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14663/2022/01-04

14664/2022/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2023