

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА КАРАКТЕРИСТИКИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Абемот/ Abemot, 1 mg, филм-обложени таблети

Абемот/ Abemot, 2 mg, филм-обложени таблети

INN: prukaloprid

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

*Абемот, 1 mg, филм-обложени таблети*

Една филм-обложена таблета содржи 1 mg прукалоприд (во форма на прукалоприд сукцинат).

Помошни супстанции со потврден ефект:

Една филм-обложена таблета содржи 77,18 mg лактоза, монохидрат.

*Абемот, 2 mg, филм-обложени таблети*

Една филм-обложена таблета содржи 2 mg прукалоприд (во форма на прукалоприд сукцинат).

Помошни супстанции со потврден ефект:

Една филм-обложена таблета содржи 154,36 mg лактоза монохидрат. За список на сите ексципиенси, видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

*Абемот, 1 mg, филм-обложени таблети*

Бели, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака „10“ на едната страна.

*Абемот, 2 mg, филм-обложени таблети*

Розеви, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети со втисната ознака „20“ на едната страна.



## 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

### 4.1 Терапевтски индикации

Лекот Абемот е индициран за симптоматски третман на хронична констипација кај возрасни пациенти кај кои лаксативите не постигнале соодветен ефект.

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

#### Дозирање

Возрасни: 2 mg прукалоприд еднаш дневно со или без храна, во било кое време од денот.

Поради специфичниот начин на дејство на прукалоприд (стимулација на пропулзивен мотилитет), надминувањето на дневната доза од 2 mg не се очекува да ја зголеми ефикасноста.

Доколку администрацијата на прукалоприд еднаш дневно не е ефикасна по 4 недели од третманот, пациентот треба повторно да се прегледа и да се разгледа користа од продолжување на третманот.

Ефикасноста на прукалоприд е утврдена во двојно слепи, плацебо контролирани студии во траење до 3 месеци. Ефикасноста над три месеци не е докажана во плацебо-контролирани студии (види дел 5.1). Во случај на продолжен третман, користа треба повторно да се проценува во редовни временски интервали.

#### Специјални популации на пациенти

*Постари пациенти (> 65 години):* започнете со терапија во доза од 1 mg еднаш дневно (види дел 5.2); доколку е потребно, дозата може да се зголеми до 2 mg еднаш на ден.

*Пациенти со бубрежно оштетување:* доза за пациенти со тешко бубрежно оштетување (GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) е 1 mg еднаш дневно (видете делови 4.3 и 5.2). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено бубрежно оштетување.

*Пациенти со нарушена функција на црниот дроб:* пациенти со тешко хепатално оштетување (класа C Child-Pugh) почетната доза е 1 mg еднаш дневно, која може да се зголеми на 2 mg доколку е неопходно да се подобри ефикасноста и доколку дозата од 1 mg добро се поднесува (види делови 4.4 и 5.2). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено хепатално оштетување.

*Педијатриска популација:* Абемот не треба да се користи кај деца и адолесценти под 18-годишна возраст (види дел 5.1).

#### Начин на примена

Орална употреба.

### **4.3 Контраиндикации**

- Преосетливост на активната супстанција или на која било од помошните супстанции наведени во делот 6.1.
- Оштетување на функцијата на бубрезите за кое е потребна дијализа.
- Интестинална перфорација или опструкција поради структурно или функционално нарушување на цревниот сид, опструктивен илеус, тешки воспалителни состојби на цревниот тракт, како што е Кронова болест и улцеративен колитис и токсичен мегаколон/мегаректум.

### **4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот**

Бубрежната екскреција е главниот пат на елиминација на прукралоприд (види дел 5.2). Кај лица со тешко бубрежно оштетување, препорачаната доза е 1 mg (види дел 4.2).

Треба да се внимава при препишување на прукралоприд кај пациенти со тешко хепатално оштетување (класа C Child-Pugh) поради ограничените податоци кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 4.2).

Постојат ограничени информации за безбедноста и ефикасноста на прукралоприд кај пациенти со тешки и клинички нестабилни коморбидитети (на пример, кардиоваскуларни или белодробни заболувања, невролошки или психијатриски нарушувања, рак или СИДА и други ендокрини нарушувања). Треба да се внимава кога се препишува прукралоприд кај пациенти со овие состојби, особено кога се администрира кај пациенти со аритмии или историја на исхемични кардиоваскуларни болести.

Во случај на тешка дијареа, ефикасноста на оралните контрацептиви може да се намали и затоа се препорачува употреба на дополнителен метод на контрацепција за да се спречи можен недостаток на ефективност на оралните контрацептиви (видете информации за препишување орални контрацептиви).

#### Помошни супстанции со познат ефект

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

#### 4.5. Интеракции со други лекови и други видови на интеракции

Прукалоприд има низок потенцијал за фармакокинетска интеракција. Во голема мера се излачува непроменет во урината (приближно 60% од дозата) и *in vitro* метаболизмот е многу бавен.

Прукалоприд не ги инхибира специфичните активности на CYP450 во *in vitro* студиите на микрозоми на човечки црн дроб во терапевтски релевантни концентрации.

Иако прукралоприд може да биде слаб супстрат за P-гликопротеинот (P-gp), тој не е P-gp инхибитор во клинички релевантни концентрации.

##### Ефект на прукралоприд врз фармакокинетиката на други лекови

За време на истовремена администрација на прукралоприд, забележано е зголемување на концентрацијата на еритромицин во плазмата за 30%. Механизмот на оваа интеракција не е јасен.

Прукалоприд нема клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на варфарин, дигоксин, алкохол, пароксетин или орални контрацептиви.

##### Влијание на други лекови врз фармакокинетиката на прукралоприд

Кетоназол (200 mg два пати на ден), силен инхибитор на CYP3A4 и P-gp, ја зголеми системската изложеност на прукралоприд за приближно 40%. Овој ефект е премногу мал за да биде клинички релевантен.

Може да се очекуваат интеракции со слична јачина со други потентни инхибитори на P-gp како што се верапамил, циклоспорин А и хинидин.

Терапевтските дози на пробенецид, циметидин, еритромицин и пароксетин не влијаеле на фармакокинетиката на прукралоприд.

#### 4.6. Плодност, бременост и доење

##### Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период треба да користат ефикасна контрацепција за време на третманот со прукралоприд.



##### Бременост

Постојат ограничен број на податоци за употребата на прукралоприд кај бремени жени. За време на клиничките студии се забележани случаи на спонтан абортус, иако, во присуство на други фактори на ризик, врската со прукралоприд е непозната. Студиите на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната

токсичност (вклучувајќи бременост, ембрионален/фетален развој, породување или постнатален развој) (види дел 5.3). Лекот Абемот не се препорачува за време на бременост и кај жени во репродуктивна возраст кои не користат контрацепција.

#### Доење

Студија спроведена на луѓе покажа дека прукалоприд се излучува во мајчиното млеко. Во терапевтски дози на лекот Абемот, не се очекува ефект врз новороденчето/доенчето. Во отсуство на податоци кај жени кои активно дојат додека земаат Абемот, треба да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине терапијата со Абемот, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената.

#### Плодност

Студиите на животни не покажуваат никакво влијание врз машката или женската плодност.

### **4.7. Влијанието на лекот врз способноста за управување со возила и ракување со машини**

Абемот може да има мало влијание врз способноста за возење и ракување со машини, бидејќи во клиничките студии се забележани вртоглавица и замор, особено во текот на првиот ден од третманот (види дел 4.8).

### **4.8 Несакани ефекти**

#### Резиме на безбедносниот профил

Во интегрирана анализа на 17 двојно слепи плацебо контролирани студии, прукалоприд беше администриран орално на приближно 3300 пациенти со хронична констипација. Од нив, над 1500 пациенти примале прукалоприд во препорачаната доза од 2 mg на ден, додека приближно 1360 пациенти биле третирани со 4 mg прукалоприд на ден. Најчесто пријавени несакани реакции поврзани со прукалоприд 2 mg биле главоболка (17,8%) и гастроинтестинални симптоми (абдоминална болка (13,7%), гадење (13,7%) и дијареа (12,0%) Несаканите реакции се јавуваат претежно на почетокот на терапијата и обично исчезнуваат во рок од неколку дена со продолжување на терапијата. Повремено се пријавени и други несакани дејства.

Повеќето несакани дејства беа со благ до умерен интензитет

#### Табеларен приказ на несаканите реакции



Следниве несакани реакции беа пријавени во контролирани клинички студии во препорачана доза од 2 mg со фреквенција што одговара на: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), невообичаени ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и многу ретки ( $< 1/10000$ ) и непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци). Во секоја група на фреквенција, несаканите реакции се претставени по редослед на намалување на сериозноста. Фреквенциите беа пресметани врз основа на интегрирана анализа на 17 двојно слепи клинички студии контролирани со плацебо.

Табела 1. Несакани реакции поврзани со прукалопринд

Систем на органи	Фреквенција	несакани дејства
Нарушувања на метаболизам и исхрана	често	Намален апетит
Нарушувања на нервен систем	Многу често	Главоболка
	Често	Вртоглавица
	Невообичаено	Тремор, мигрена
Кардиолошки нарушувања	Невообичаено	Палпитации
Гастроинтестинални нарушувања	Многу често	Мачнина, дијареа, абдоминална болка
	Често	Повраќање, диспепсија, надуеност, невообичаени гастроинтестинални звуци
	Невообичаено	Ректално крварење
Нарушувања на бубрези и уринарен систем	Невообичаено	Полакиурија
Општи нарушувања и состојби на местото на употреба	Често	Замор
	Невообичаено	Пирексија, омалаксаност

Опис на избрани несакани реакции

По првиот ден од третманот, најчестите несакани реакции беа пријавени со слична фреквенција на плацебо (разликата во фреквенцијата помеѓу прукалоприд и плацебо не беше поголема од 1%), со исклучок на гадење и дијареа кои продолжија да се појавуваат почесто за време на терапијата со прукалоприд, но помалку изразени (разлики во инциденцата помеѓу прукалоприд и плацебо од 1,3% и 3,4%, соодветно).

Палпитации биле пријавени кај 0,7% од пациентите кои примале плацебо, 0,9% од пациентите кои примале 1 mg прукалоприд, 0,9% од пациентите кои примале 2 mg прукалоприд и 1,9% од пациентите кои примале 4 mg прукалоприд. Повеќето пациенти продолжиле да користат прукалоприд. Како и со секој нов симптом, пациентите треба да разговараат со својот лекар во случај на нов почеток на палпитации.

#### Пријавување на суспектни несакани дејства

Пријавувањето на можните несакани реакции после ставањето на лекот во промет е важно. Овозможува континуиран мониторинг на односот бенефит-ризик на лекот. *Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.*

#### **4.9. Предозирање**

Во една студија со здрави доброволци, третманот со прукалоприд беше добро толериран кога се даваше по шема со зголемување на дозата до 20 mg еднаш дневно (10 пати повеќе од препорачаната терапевтска доза). Предозирањето може да резултира со симптоми кои произлегуваат од зголемените познати фармакодинамски ефекти на прукалоприд и вклучуваат главоболка, гадење и дијареа. Специфична терапија не е достапна за предозирање со прукалоприд. Ако се појави предозирање, третманот е симптоматски и, доколку е потребно, со дополнителни мерки за поддршка. Корекција на електролитните нарушувања може да биде неопходна во случај на зголемена загуба на течност поради дијареа или повраќање.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1. Фармакодинамски податоци**

Фармакотерапевтска група: лекови за констипација; други лекови за констипација

АТС код: A06AX05

#### Механизам на дејство

Прукалоприд е дихидробензофуран карбоксамид со гастроинтестинална прокинетичка активност.

Прукалоприд е селективен агонист со висок афинитет за серотонин рецептори (5-HT<sub>4</sub>), што веројатно го објаснува неговиот прокинетски ефект. Афинитетот за други рецептори беше откриен ин витро, но само во концентрации кои беа најмалку 150 пати повисоки од неговиот афинитет за 5-HT<sub>4</sub> рецепторот. Кај стаорци, прукалоприд, во дози повисоки од 5 mg/kg (најмалку 30-70 пати повисока од клиничката изложеност), индуцирана е хиперпролактинемија in vivo предизвикана од антагонистичко дејство на D<sub>2</sub> рецепторот.

Кај кучињата, прукалоприд ги менува моделите на подвижност на дебелото црево преку стимулирање на рецепторот на серотонин 5-HT<sub>4</sub>: ја стимулира подвижноста на проксималниот дел на дебелото црево, ја подобрува гастродуоденалната подвижност и го забрзува одложеното празнење на желудникот. Понатаму, прукалоприд предизвикува миграциски контракции со висока амплитуда. Тие се еквивалентни на масовните движења на дебелото црево кај луѓето и ја обезбедуваат главната погонска сила на дефекацијата. Ефектите забележани во гастроинтестиналниот тракт кај кучињата се чувствителни на блокада со селективни антагонисти на 5-HT<sub>4</sub> рецепторите, што покажува дека набљудуваните ефекти се предизвикани од селективно дејство на 5-HT<sub>4</sub> рецепторите.

Овие фармакодинамски ефекти на прукалоприд беа потврдени кај луѓе со хронична констипација со помош на манометрија во отворена, рандомизирана, вкрстена, слепа студија која го испитуваше ефектот од 2 mg прукалоприд и осмотски лаксатив врз подвижноста на дебелото црево, како што е определено со бројот на контракции на колонот со голема амплитуда кои се шират (*high-amplitude propagating contractions*, HAPC, или *giant migrating contractions*). Во споредба со осмотски делувањата терапија на запек, прокинетичката стимулација со прукалоприд ја зголеми подвижноста на колонот, мерена со бројот на HAPC во текот на првите 12 часа по администрацијата на испитуваниот лек. Клиничкото значење или корист од овој механизам на дејство во споредба со другите лаксативи не е истражено.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на прукалоприд е утврдена во три мултицентрични, рандомизирани, двојно слепи, 12-неделни плацебо-контролирани студии кај пациенти со хроничен запек (n=1279 на прукалоприд, 1124 жени, 155 мажи). Испитуваните дози на прукалоприд во секоја од овие три студии вклучуваа 2 mg и 4 mg еднаш дневно. Примарниот параметар за следење на ефикасност беше уделот (%) на испитаниците кои постигнаа нормализација на дебелото црево дефинирана како просек од три или повеќе спонтани, комплетни движења на дебелото црево (SCBM) неделно во текот на 12-неделниот период на третман.

Процентот на женски пациенти кај кои лаксативите не успеале да обезбедат соодветно олеснување третирани со препорачаната доза од 2 mg прукалоприд (n=458) кои постигнале

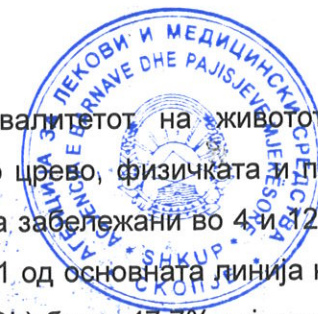
средна вредност од  $\geq 3$  SCBM неделно беше 31,0% (4 недели) и 24,7% (12 недели), наспроти 8,6% (недела 4) и 9,2% (недела 12) на плацебо. Клинички значајно подобрување од  $\geq 1$  SCBM неделно, најважната секундарна крајна точка на ефикасност, беше постигнато кај 51,0% (недела 4) и 44,2% (недела 12) третирани со прукалоприд 2 mg наспроти 21,7% (недела 4) и 22,6% (недела 12) на пациенти кои примаат плацебо.

Се покажа дека ефектот на прукалоприд врз спонтаното движење на дебелото црево (SBM) е статистички супериорен во однос на плацебото за процентот на пациенти кои имале зголемување од  $\geq 1$  SBM/недела во текот на 12-неделниот период на третман. Во 12-та недела, 68,3% од пациентите третирани со 2 mg прукалоприд имале просечно зголемување од  $\geq 1$  SBM неделно во споредба со 37,0% од пациентите кои примале плацебо ( $p < 0,001$  наспроти плацебо).

Во сите три студии, третманот со прукалоприд, исто така, доведе до значителни подобрувања во потврдениот и специфичниот за болеста кластер на симптоми (PAC-SIM), вклучувајќи абдоминални (надуеност, непријатност, болка и грчеви), столица (нецелосно движење на дебелото црево, лажна тревога, напрегање, премногу силно, премалку) и ректални симптоми (болно движење на дебелото црево, печење, крварење/кинење), утврдени во 4-та и 12-та недела. Во 4-та недела, процентот на пациенти со подобрување од  $\geq 1$  од основната линија во субскалите на PAC-SIM абдоминалните, столицата и ректалните симптоми беше 41,3%, 41,6% и 31,3%, соодветно, кај пациенти третирани со прукалоприд во 2 mg доза во споредба со 26,9%, 24,4% и 22,9% кај пациенти кои примаат плацебо. Слични резултати беа забележани во 12-та недела: 43,4%, 42,9% и 31,7%, соодветно, кај пациенти третирани со прукалоприд 2 mg наспроти 26,9%, 27,2% и 23,4% кај пациенти кои примаат плацебо ( $p < 0,001$  наспроти плацебо).

Значајни придобивки од голем број мерки за квалитетот на животот, како што се задоволството од третманот и навиките на дебелото црево, физичката и психосоцијалната непријатност и грижата и загриженоста, исто така беа забележани во 4-та и 12-та недела. Во 4-та недела, процентот на пациенти со подобрување од  $\geq 1$  од основната линија на потскалата за проценка на констипација-квалитет на живот (PAC-KOL) беше 47,7% кај пациенти третирани со прукалоприд 2 mg во споредба со 20,2% кај пациенти кои примале плацебо. Слични резултати се забележани во 12-тата недела: 46,9% кај пациенти третирани со 2 mg прукалоприд наспроти 19,0% кај пациенти кои примале плацебо ( $p < 0,001$  наспроти плацебо).

Дополнително, ефикасноста, безбедноста и подносливоста на прукалоприд кај машки пациенти со хронична констипација беа евалуирани во 12-неделна, мултицентрична,



рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија (N=370). Примарната крајна точка на студијата беше исполнета: статистички значително повисок процент на субјекти во групата со прукалоприд (37,9%) имаа просек од  $\geq 3$  SCBM неделно во споредба со субјектите во плацебо групата (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) во текот на 12-неделниот период на двојно слеп третман. Безбедносниот профил на прукалоприд беше во склад со оној кај женските пациенти.

### Долгорочна студија

Ефикасноста и безбедноста на прукалоприд кај пациенти (на возраст од  $\geq 18$  години или постари) со хронична констипација беа евалуирани во 24-неделна мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија (N=361). Процентот на пациенти со просечна неделна фреквенција од три или повеќе спонтани целосни движења на дебелото црево (SCBM) неделно (т.е. одговорни) за време на 24-неделната фаза на двојно слепи третман не беше статистички различен ( $p=0,367$ ) во прукалоприд- третманата група (25,1%) и плацебо групата (20,7%).

Разликата помеѓу испитуваните групи за терапија во средната неделна фреквенција од  $\geq 3$  SCBM неделно не беше статистички значајна во текот на неделите 1-12, што е неконзистентно со 5 други мултицентрични, рандомизирани, двојно слепи, 12-неделни плацебо-контролирани студии кои покажуваат ефикасност во тој временски период кај возрасни пациенти. Затоа се смета дека студијата не е конечна во однос на ефикасноста. Сепак, вкупните податоци, вклучително и други двојно слепи плацебо контролирани 12-неделни студии ја поддржуваат ефикасноста на прукалоприд. Безбедносниот профил на прукалоприд во оваа 24-неделна студија беше во склад со оној од претходните 12-неделни студии.

Се покажа дека прукалоприд не доведува до повратен (англ.rebound) феномен и не предизвикува зависност.

### TQT испитување

Беше спроведена детална QT студија за да се проценат ефектите на прукалоприд на QT интервалот во терапевтски (2 mg) и супра-терапевтски дози (10 mg) и споредени со плацебо и позитивна контрола. Оваа студија не покажа значајни разлики помеѓу прукалоприд и плацебо во која било доза, врз основа на мерењата на средниот QT интервал и анализите на излезните вредности. Ова ги потврди резултатите од две плацебо-контролирани QT студии. Во двојно слепи клинички студии, инциденцата на несакани ефекти поврзани со QT и вентрикуларни аритмии беше ниска и споредлива со плацебо.

### Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на прукалоприд кај педијатриски пациенти (на возраст од 6 месеци до 18 години) со функционална констипација беше евалуирана во 8-неделна, двојно слепа, плацебо-контролирана студија (N = 213), проследена со 16-неделна, отворена студија контролирана со споредбен лек (полиетилен гликол 4000) во траење до 24 недели (N = 197). Почетната администрирана доза беше 0,04 mg/kg/ден титрирана помеѓу 0,02 и 0,06 mg/kg/ден (до максимум 2 mg на ден) за деца со тежина од  $\leq 50$  kg дадена како перорален раствор на прукалоприд или соодветно плацебо. Децата со телесна тежина  $> 50$  kg примале таблети прукалоприд од 2 mg/ден или соодветно плацебо.

Одговорот на третманот беше дефиниран како просек од  $\geq 3$  спонтани движења на дебелото црево (SBM) неделно и просечен број на епизоди на фекална инконтиненција од  $\leq 1$  на две недели. Резултатите од студијата не покажаа разлика во ефикасноста помеѓу прукалоприд и плацебо со стапки на одговор од 17% и 17,8%, соодветно (P=0,9002). Прукалоприд генерално добро се поднесува. Инциденцата на пациенти со најмалку еден несакан настан кој се појавил во третманот беше слична помеѓу групата со прукалоприд (69,8%) и плацебо групата (60,7%). Свкупно, безбедносниот профил на прукалоприд кај децата беше ист како кај возрасните.

## 5.2. Фармакокинетски податоци

### Апсорпција

Прукалоприд брзо се ресорбира; по единечна орална доза од 2 mg кај здрави субјекти, C<sub>max</sub> беше постигнат во рок од 2-3 часа. Апсолутна биорасположивост по орална администрација е  $> 90\%$ . Истовремениот внес на храна не влијае на биорасположивоста на орално администриран прукалоприд.

### Дистрибуција

Прукалоприд има широка дистрибуција и има волумен на дистрибуција во состојба на рамнотежа (V<sub>dss</sub>) од 567 литри. Околу 30% од прукалоприд се врзува за плазма протеините.

### Биотрансформација

Метаболизмот не е главниот пат на елиминација на прукалоприд. Ин витро метаболизмот во човечкиот црн дроб е многу бавен и се наоѓаат само мали количини на метаболити. Во студија за орална доза кај луѓе со употреба на радиоозначен прукалоприд, мали количини од седум метаболити беа откриени во урината и изметот. Квантитативно, најважниот метаболит во екскретите, R107504, е одговорен за 3,2% и 3,1% од дозата во урината и столицата, соодветно. Други метаболити идентификувани и квантифицирани во урината и столицата беа R084536 (кој се формира со N-деалкилација) одговорен за 3% од дозата и производите на хидроксилација (3% од дозата) и N-оксидација (2% од дозата). Непроменетата активна



супстанција сочинува околу 92-94% од вкупната радиоактивност во плазмата. Откриено е дека метаболитите R107504, R084536 и R104065 (кои се формираат со O-деметилација) се помалку присутни во плазмата.

### Елиминација

Голем процент од активната супстанција се излучува непроменет (околу 60%-65% од администрираната доза во урината и приближно 5% со столицата). Бубрежната екскреција на непроменет прукалоприд вклучува и пасивна филтрација и активна секреција. Плазматскиот клиренс на прукалоприд во просек изнесува 317 mL/min. Неговиот полуживот на елиминација е околу еден ден. Состојбата на рамнотежа се постигнува во рок од три до четири дена. При терапија еднаш дневно во доза од 2 mg, плазматските концентрации на прукалоприд во стабилна состојба флукутираат помеѓу минимална концентрација од 2,5 нанограми/мл и максимална вредност од 7 нанограми/мл. Односот на акумулација по администрација еднаш дневно се движеше од 1,9 до 2,3. Фармакокинетиката на прукалоприд е пропорционална на дозата во и надвор од терапевтскиот опсег (тестиран за дози до 20 mg). За време на продолжен третман, прукалоприд еднаш дневно покажува кинетика независна од времето.

### Специјални популации

#### Популациона фармакокинетика

Популационата фармакокинетска анализа покажа дека очигледниот вкупен клиренс на прукалоприд е во корелација со клиренсот на креатинин, но дека возраста, телесната тежина, полот или расата немале ефект.

#### Постари пациенти

По примена доза од 1 mg еднаш дневно, максималните плазматски концентрации и РИК на прукалоприд кај постари субјекти биле 26% до 28% повисоки отколку кај помладите возрасни. Ова влијание може да се припише на послабата бубрежна функција кај постарите лица.

#### Оштетување на функцијата на бубрезите

Во споредба со испитаниците со нормална бубрежна функција, плазматските концентрации на прукалоприд по единечна доза од 2 mg биле во просек 25% повисоки кај субјекти со благо ренално оштетување (CICR 50-79 mL/min) и 51% повисоки кај умерено бубрежно оштетување на бубрезите (CICR 25-49 mL/min). Кај субјекти со тешко бубрежно оштетување (CICR  $\leq$  24 mL/min), концентрациите во плазмата беа 2,3 пати повисоки отколку кај здрави субјекти (видете поглавја 4.2 и 4.4).



### Оштетување на функцијата на црниот дроб

Небубрежната елиминација придонесува приближно 35% во вкупната елиминација. Во една мала фармакокинетска студија, Стах и РИК на прукалоприд беа во просек 10-20% повисоки кај пациенти со умерено до тешко хепатално оштетување во споредба со здрави субјекти (види делови 4.2 и 4.4).

### **5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот**

Предклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност со повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и репродуктивна и развојна токсичност. Проширена серија на безбедносни фармаколошки студии со посебен акцент на кардиоваскуларните параметри не покажаа важни промени во хемодинамските и електрокардиографските (QTc) параметри. Исклучоци беа умереното зголемување на отчукувањата на срцето и крвниот притисок забележано кај анестезирани свињи по интравенска администрација и зголемувањето на крвниот притисок кај будните кучиња по интравенска болус инјекција, што не беше забележано кај анестезирани кучиња или по орална администрација кај кучиња кај кои слични нивоа во плазмата беа постигнати. Студија за неонатална/малолетничка токсичност со субкутана администрација кај стаорци на возраст од 7 до 55 дена резултираше со доза без забележани несакани ефекти (англ.NOAEL) од 10 mg/kg/ден. Односот на изложеност РИКО-24h на NOAEL во споредба со децата (администрирана доза од приближно 0,04 mg/kg на ден) се движеше од 21 до 71, обезбедувајќи соодветни безбедносни граници за клиничката доза.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

*Абемот, 1 mg, филм-обложени таблети*

#### Јадро на таблета

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Силициум диоксид, колоиден, безводен

магнезиум стеарат

#### Филм таблета (облога).

Opadry II White 32K280000:

Хипромелоза

Титан диоксид (E171)

Лактоза, монохидрат



Триацетин

*Абемот, 2 mg, филм-обложени таблети*

Јадро на таблета

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална

Силициум диоксид, колоиден, безводен

Магнезиум стеарат

Филм таблета (облога).

Опадгу II White 32K280000:

Хипромелоза

Титан диоксид (E171)

Лактоза, монохидрат

триацетин

Железо оксид, црвен (E172)

## 6.2 Некомпатибилности

Не е применливо

## 6.3 Рок на употреба

4 години

## 6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Да се чува надвор од вид и дофат на деца.

Лекот не бара посебни услови на чување



## 6.5 Опис и содржина на пакувањето

Внатрешното пакување е Alu/Alu блистер (OPA/Al/PVC-алуминиумски блистер) кој содржи 14 филм таблети. Надворешното пакување е картонска кутија која содржи 2 блистери со по 14 филм-обложени таблети (вкупно 28 филм-обложени таблети) и упатство за употреба.

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост при одложување во отпад

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се одложи согласно локалните услови.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Македонијалек доо, Боца Иванова 1, 1000 Скопје

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Абемот 1 mg 11-7555/2 од 25.12.2024

Абемот 2 mg 11-7554/2 од 25.12.2024

**9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

Абемот 1 mg 11-7555/2 од 25.12.2024

Абемот 2 mg 11-7554/2 од 25.12.2024

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Септември 2025



