



**Е Н И Л И С®**

**2 mg / 1 mg филмирани таблетки**

**прукалоприд**

## Констипация (запек)

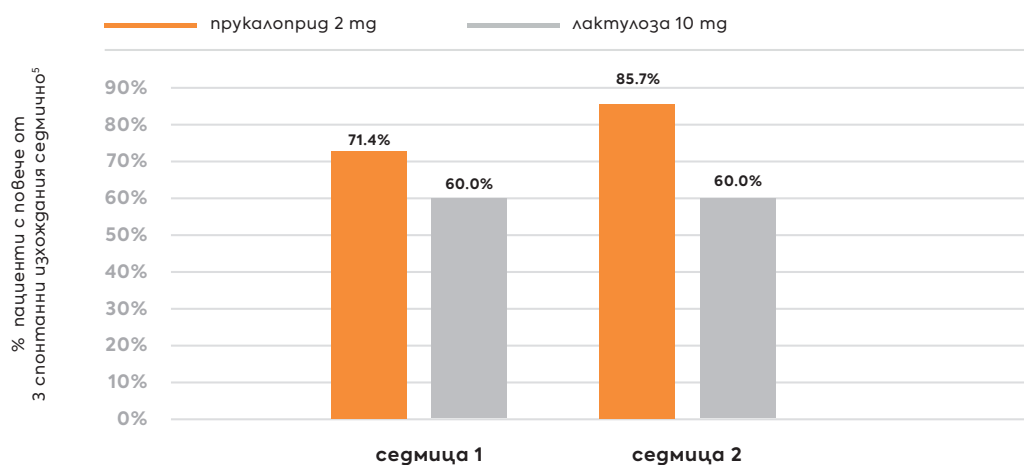
- Физическо и душевно бреме за много пациенти, което уврежда осезаемо ежедневието<sup>1</sup>
- Повлиява негативно свързаното със здравето качество на живота със съответните физиологични и социални последствия<sup>2</sup>

Високо ниво на неудовлетвореност от лаксативното лечение<sup>3</sup>

- 44-68% пациенти неудовлетворени от ефекта върху качеството на живота<sup>3</sup>

Подобрението на симптомите на констипация кореспондира с подобрение в качеството на живот на пациентите<sup>4</sup>

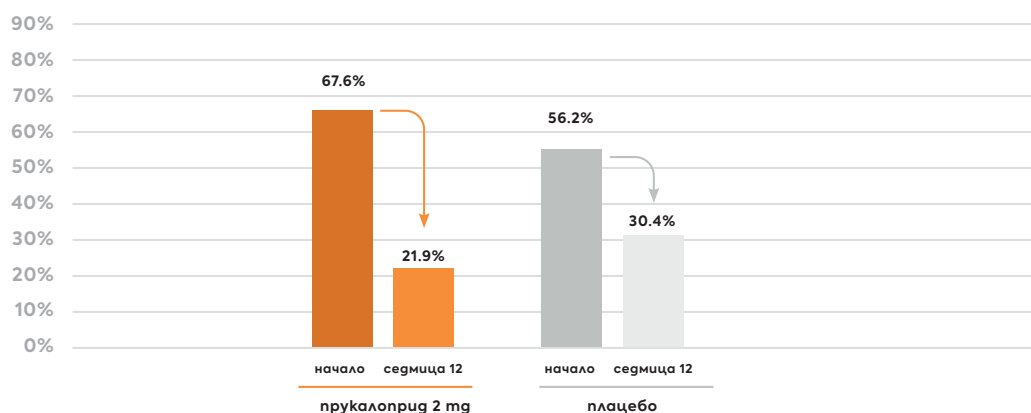
Прукалоприд е по-ефективен от лактулоза при лечение на запек за период от 4 седмици<sup>5</sup>



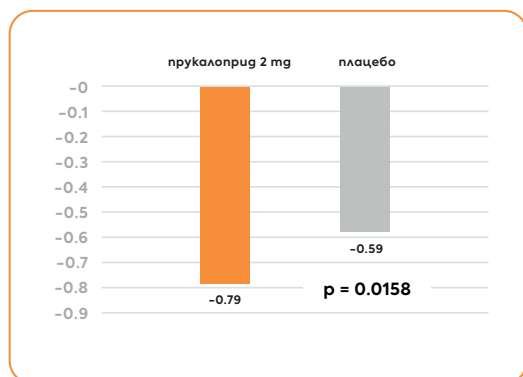
Сигнификантно повече пациенти с  $\geq 3$  спонтанни изхождания седмично след 4-седмично лечение в групата, приемаща прукралоприд (85.7%) спрямо групата, приемаща лактулоза (60%).

$p = 0.029^5$

Пациентите лекувани с прукалоприг по-рядко спрямо плацебо описват своите симптоми като тежки и по-често оценят своето лечение като ефективно<sup>6</sup>



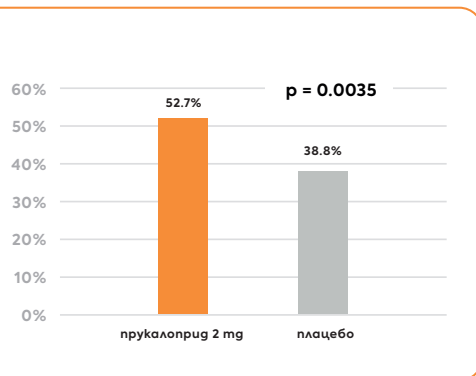
Прукалоприг сигнификантно по-ефективно спрямо плацебо повишава свързаното със здравето качество на живота<sup>6</sup>



Осреднена промяна на оценката на качеството на живота отчетена чрез Score Assessment of Constipation Questionnaire - Quality of Life.  
 $p = 0.0158$ <sup>6</sup>

Редукцията на оценката по РАС-QOL индицира подобрение

Процент от лекуваните пациенти, субективно отчитащи удовлетворение от терапията след 12-седмично лечение.  
 $p = 0.0035$ <sup>6</sup>





- Значително подобрява функцията на червата, свързаните симптоми и удовлетвореността при пациенти с хроничен запек<sup>6</sup>.
- Ефективно фармацевтично лечение на хронична констипация с приемливи, преходни и незначителни странични действия<sup>6</sup>.
- **Бъдещо средство на първи избор<sup>7</sup>**

## Е Н И Л И С<sup>®</sup>

2 mg / 1 mg филмирани таблетки

**прукалоприд**

1 Pinto Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. Can J Gastroenterol 2011;25(Suppl B):11B-15B.

2 Vazquez Roque M, Bouras EP. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients. Clinical Interventions in Aging 2015;10 919-930

3 Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens G, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut 2009;58:357-365

4 Ostaszkiwicz J, Hornby L, Millar L, Ockerby C. The Effects of Conservative Treatment for Constipation on Symptom Severity and Quality of Life in Community-Dwelling Adults. J Wound, Ostomy and Continence Nurs March 2010 – Vol. 37 – Issue 2 – p 193-198

5 Damodaran I et al. An Open-Label, Head-to-Head Comparison Study between Prucalopride and Lactulose for Clozapine Induced Constipation in Patients with Treatment Resistant Schizophrenia. Healthcare 2020, 8, 533

6 Yiannakou Y et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Prucalopride in Men With Chronic Constipation. Am J Gastroenterol 2015; 110:741-748

7 Current Opinion on Prucalopride in Gastroparesis and Chronic Constipation Treatment: A Focus on Patient Selection and Safety. Therapeutics and Clinical Risk Management 2021;17 601-615

Енилис 1 mg, Енилис 2 mg, лекарствени продукти по лекарско предписание. За възрастни над 18 години. Съдържат прукралоприд.

Дата на последно одобрена КХП Енилис 1 mg, Енилис 2 mg – 25.01.2023

ПРУ: Беста Мед ЕООД, гр. София, бул. „Цариградско Шоце“, сграда 1 (халема 43-44)

Тел: +359 2 42108 29; order@bestamed.com; 6x. Номер ИАА: 16797-13.4.2023 г.

# ЕНИЛИС®

2 mg / 1 mg филмирани таблетки  
прукалоприг



- Значително подобрява функцията на червата, свързаните симптоми и удовлетвореността при пациенти с хроничен запек<sup>6</sup>.
- Ефективно фармацевтично лечение на хронична констипация с приемливи, преходни и незначителни странични действия<sup>6</sup>.
- **Бъдещо средство на първи избор<sup>7</sup>**

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

---

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Енилис 1 mg филмирани таблетки  
Enylys 1 mg film-coated tablets

Енилис 2 mg филмирани таблетки  
Enylys 2 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Енилис 1 mg филмирани таблетки  
Всяка таблетка съдържа прукалоприд сукцинат (prucalopride succinate), еквивалентен на 1 mg прукалоприд (prucalopride).  
Помощно(и) вещество(а) с известно действие.  
Всяка таблетка съдържа 77,55 mg лактоза монохидрат.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

Енилис 2 mg филмирани таблетки  
Всяка таблетка съдържа прукалоприд сукцинат (prucalopride succinate), еквивалентен на 2 mg прукалоприд (prucalopride).  
Помощно(и) вещество(а) с известно действие.  
Всяка таблетка съдържа 155,11 mg лактоза монохидрат.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Енилис 1 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно обозначение "С" от едната страна и "11" от другата, с диаметър приблизително 6 mm и дебелина около 3,6 mm.

Енилис 2 mg филмирани таблетки

Розови, кръгли филмирани таблетки с вдлъбнато релефно обозначение "С" от едната страна и "12" от другата, с диаметър приблизително 8 mm и дебелина около 4,3 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Енилис е показан за симптоматично лечение на хронична констипация при възрастни, на които лаксативите не осигуряват достатъчно облекчение.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

**Възрастни:** 2 mg веднъж дневно със или без храна, по всяко време на деня.

Поради специфичния начин на действие на прукалоприд (стимулиране на пропульсивни движения) не се очаква увеличаване на ефикасността при превишаване на дневната доза от 2 mg.

Ако приемът веднъж дневно на прукалоприд не е ефективен след 4-седмично лечение, пациентът трябва да бъде прегледан повторно и да бъде преразгледана ползата от продължаване на лечението.

Ефикасността на прукалоприд е установена чрез двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания за период до 3 месеца. В плацебо-контролирани проучвания не е доказана ефикасност за период повече от три месеца (вж. точка 5.1). В случай на продължително лечение ползата трябва се оценява повторно на редовни интервали от време.

### **Специални популации**

**Хора в старческа възраст (>65 години):** Започнете с 1 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2); при необходимост дозата може да бъде увеличена до 2 mg веднъж дневно.

**Пациенти с бъбречни увреждания:** Дозата за пациенти с тежки бъбречни увреждания (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е 1 mg веднъж дневно (вж. точки 4.3 и 5.2). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни увреждания.

**Пациенти с чернодробни увреждания:** Пациенти с тежки чернодробни увреждания (Child-Pugh клас C) започват с 1 mg веднъж дневно и може да се увеличи до 2 mg, ако е необходимо подобряване на ефикасността и ако дозата от 1 mg се понася добре (вж. точки 4.4 и 5.2). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания.

**Педиатрична популация:** Прукалоприд не трябва да се прилага при деца и юноши под 18 години (вж. точка 5.1).

### **Начин на приложение**

Перорално приложение.

### **4.3. Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бъбречни увреждания, изискващи диализа.
- Чревна перфорация или непроходимост поради структурни или функционални нарушения на чревната стена, обструктивен илеус, тежки възпаления на чревния тракт като болест на Крон или язвен колит и токсичен мезаколон/мезаректум.

### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Основният път на елиминиране на прукалоприд е бъбречната екскреция (вж. точка 5.2). Препоръчителната доза за пациенти с тежки бъбречни увреждания е 1 mg (вж. точка 4.2).

Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на прукалоприд на пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh, клас C), поради ограничени данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Има ограничена информация относно безопасността и ефикасността на

прукалоприд за употреба при пациенти с тежки и клинично нестабилни съпътстващи заболявания (напр. сърдечно-съдово или белодробно заболяване, неврологични или психични нарушения, рак или СПИН и други нарушения на ендокринната система). Прукалоприд трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с такива състояния, особено когато се използва при пациенти с анамнеза за аритмии или исхемично сърдечно-съдово заболяване.

В случай на тежка диария ефикасността на пероралните контрацептиви може да бъде намалена и се препоръчва използване на допълнителен контрацептивен метод за предотвратяване на възможна неуспешна перорална контрацепция (вж. информацията за предписване на перорален контрацептив).

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Прукалоприд има нисък потенциал за фармакокинетични взаимодействия. Той се екскретира в голяма степен непроменен в урината (приблизително 60% от дозата) и метаболизма *in vitro* е много бавен.

В терапевтично значими концентрации, прукралоприд не инхибира специфичните CYP450 активности при *in vitro* проучвания при човешки чернодробни микросоми. Въпреки че прукралоприд може да е слаб субстрат за P-глюкопротеин (P-gp), той не е инхибитор на P-gp при клинично значими концентрации.

#### **Ефекти на прукралоприд върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти**

30% увеличение на плазмените концентрации на еритромицин е открито по време на съпътстващо лечение с прукралоприд. Механизмът на това взаимодействие не е изяснен.

Прукалоприд няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на варфарин, дигоксин, алкохол, пароксетин или перорални контрацептиви.

#### **Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на прукралоприд**

Кетоконазол (200 mg два пъти дневно), мощен инхибитор на CYP3A4 и на P-gp, увеличава системната експозиция на прукралоприд с приблизително 40%. Този ефект е прекалено малък, за да е клинично значим.

Взаимодействия с подобно значение може да се очакват при други мощни инхибитори на P-gp, като верапамил, циклоспорин А и хинидин.

Терапевтични дози пробенецид, циметидин, еритромицин и пароксетин не оказват влияние върху фармакокинетиката на прукралоприд.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Жени с хетероген потенциал**

Жени с хетероген потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по

време на лечение с прукалоприд.

### **Бременност**

Има ограничени данни от употребата на прукалоприд при бременни жени. По време на клинични проучвания са наблюдавани случаи на спонтанен аборт, въпреки че при наличието на други рискови фактори, връзката с прукалоприд не е известна. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие по отношение на репродуктивната токсичност (включително бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие) (вж. точка 5.3). Прукалоприд не се препоръчва по време на бременност и при жени с гетероген потенциал, които не използват контрацепция.

### **Кърмене**

Проучване при хора показва, че прукалоприд се отделя в кърмата. При терапевтични дози прукалоприд не се очакват въздействия върху новородени кърмачета/бебета. При липсата на данни за хора, при жени, които кърмят активно, докато приемат прукалоприд, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с прукалоприд, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

### **Фертилитет**

Проучванията при животни не показват въздействие върху фертилитета при мъжките или женските.

## **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Прукалоприд може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като в клинични проучвания са наблюдавани световъртеж и умора, особено през първия ден от лечението (вж. точка 4.8).

## **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

### **Резюме на показателите за безопасност**

В интегриран анализ на 17 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания прукалоприд е прилаган перорално на около 3 300 пациенти с хронична констипация. От тях над 1 500 пациенти са получавали препоръчаната доза прукалоприд от 2 mg дневно, като в същото време около 1 360 пациенти са лекувани с 4 mg прукалоприд дневно. Най-често докладваните нежелани реакции, свързани с терапия с прукалоприд 2 mg, са главоболие (17,8%) и стомашно-чревни симптоми (болки в корема (13,7%), гадене (13,7%) и диария (12,0%)). Нежеланите реакции се появяват предимно в началото на терапията и обикновено изчезват в рамките на няколко дни при продължаващо лечение. Понякога са съобщавани и други нежелани реакции. Интензивността на преобладаващата част нежелани реакции е от лека до умерена.

### **Табличен списък на нежеланите реакции**

При контролирани клинични проучвания с препоръчаната доза от 2 mg са докладвани следните нежелани реакции с честоти, съответстващи на: много често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечесто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рядки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много рядки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са изчислени въз основа на интегриран анализ на 17 двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания.

**Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с прукалоприд**

Системо-органен клас	Категория честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замайване
	Нечести	Тремор, мигрена
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене
Слухови и вестибуларни нарушения	Нечести	Вертиго
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария, болки в корема
	Чести	Повръщане, диспепсия, метеоризъм, абнормни шумове в стомашно-чревния тракт
	Нечести	Ректално кървене
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Полакиурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Пирексия, неразположение

### Описание на избрани нежелани реакции

Най-често срещаните нежелани реакции са докладвани със сходни честоти (с разлика в честота на случаите между прукалоприд и плацебо не по-висока от 1%) по време на терапия с прукалоприд, както и при плацебо, с изключение на гадене и диария, които все пак се появяват по-често по време на терапия с прукалоприд, но по-слабо изразени (разлики в честотата на случаите между прукалоприд и плацебо съответно 1,3% и 3,4%).

Сърцебиене е докладвано при 0,7% от пациентите приемащи плацебо, 0,9% от пациентите, приемащи 1 mg прукалоприд, 0,9% от пациентите, приемащи 2 mg прукалоприд, и 1,9% от пациентите, приемащи 4 mg прукалоприд. Преобладаващата част от пациентите са продължили да употребяват прукалоприд. Както при всеки нов симптом, пациентите трябва да обсъдят новата поява на сърцебиене

със своя лекар.

### **Съобщаване на подозиран нежелани реакции**

Съобщаването на подозиран нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9. Прегозиране**

При проучване на здрави доброволци лечението с прукалоприд се понася добре при предписване на схема с възходящо титриране на дозата до 20 mg веднъж дневно (10 пъти повече от препоръчаната терапевтична доза). Прегозирането може да причини симптоми, произтичащи от засилване на известните фармакодинамични ефекти на прукалоприд, и включват главоболие, загене и диария. Няма специфично лечение при прегозиране на прукалоприд. При прегозиране пациентите трябва да бъдат лекувани симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки според случая. Прекомерната загуба на течности поради диария или повръщане може да наложи корекция на електролитните нарушения.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Други лекарства при запек, АТС код: A06AX05.

#### **Механизъм на действие**

Прукалоприд е дихидробензофуранкарбоксамид със стомашно-чревна прокинетична активност. Прукалоприд е селективен агонист на (5-HT<sub>4</sub>) рецептора на серотонин с висок афинитет, което вероятно обяснява неговите прокинетични ефекти. *In vitro*, афинитет към други рецептори е открит само при концентрации, превишаващи неговия афинитет към 5-HT<sub>4</sub> рецептора с поне 150 пъти. При плъхове прукалоприд *in vivo* в дози над 5 mg/kg (около и 30-70 пъти над клиничната експозиция) предизвиква хиперпролактинемия, причинена от антагонистично действие в D<sub>2</sub> рецептора.

При кучета, прукалоприд променя моделите на перисталтика на дебелото черво чрез стимулиране на 5-HT<sub>4</sub> рецептора на серотонин: той стимулира проксималната перисталтика на дебелото черво, подобрява гастроуодогеналната перисталтика и ускорява забавеното стомашно изпразване. Освен това прукалоприд предизвиква гигантски мигриращи контракции. Те са еквивалентни на усилената чревна перисталтика при хората и осигуряват основната пропульсивна сила за дефекация. При кучета наблюдаваните в стомашно-чревния тракт ефекти са чувствителни към блокада със селективни антагонисти на 5-HT<sub>4</sub> рецептора, илюстрирайки проявата на наблюдаваните ефекти чрез селективно действие на 5-HT<sub>4</sub> рецепторите.

Тези фармакодинамични ефекти на прукалоприд са потвърдени с използване на манометрия при хора с хронична констипация, в открити, рандомизирани, кръстосани, заслепени за четеца проучвания, изследващи ефекта от прукалоприд

2 mg и осмотичен лаксатив върху перисталтиката на дебелото черво, съгласно определеното чрез броя на високоамплитудни пропазиращи контракции (ВАПК; наречени също гигантски мигриращи контракции). В сравнение с лечение срещу констипация, което упражнява осмотично действие, прокинетиците стимулиращи с прукалоприд усилва чревната перисталтика, съгласно измереното чрез броя на ВАПК през първите 12 часа след прием на изследвания продукт. Клиничното значение на този механизъм на действие или клиничната полза от него в сравнение с тези на другите лаксативи, не са проучени.

## **Клинична ефикасност и безопасност**

### **Възрастна популация**

Ефикасността на прукалоприд е определена от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични плацебо-контролирани проучвания при пациенти с хронична констипация (n=1,279 с прукалоприд, 1,124 жени, 155 мъже). Проучваните във всяко едно от тези три проучвания дози прукалоприд включват 2 mg и 4 mg веднъж дневно. Главната крайна точка на ефикасността е съотношението (%) на индивиди, постигнали нормализиране на изпразването на червата, определено като средно значение от три или повече спонтанни, завършени изпразвания на червата (SCBM) на седмица в продължение на 12-седмичен период на лечение.

Процентът пациенти, при които с лаксативи не се постига достатъчно облекчение, лекувани с препоръчителната доза от 2 mg прукалоприд (n=458), които постигат средно  $\geq 3$  SCBM на седмица, е 31,0% (седмица 4) и 24,7% (седмица 12) спрямо 8,6% (седмица 4) и 9,2% (седмица 12) при плацебо. Клинично значимо подобрене  $\geq 1$  SCBM на седмица, най-важната вторична крайна точка за ефикасност, се постига при 51,0% (седмица 4) и 44,2% (седмица 12), лекувани с 2 mg прукалоприд, спрямо 21,7% (седмица 4) и 22,6% (седмица 12) от пациентите на плацебо.

Ефектът на прукалоприд върху спонтанното движение на червата (СДЧ) също се оказва със статистическо превъзходство в сравнение с плацебо за процента пациенти, които са имали увеличение  $\geq 1$  СДЧ/седмица в продължение на 12-седмичния период на лечение. На 12-тата седмица 68,3% от пациентите, лекувани с 2 mg прукалоприд, имат средно увеличение от  $\geq 1$  СДЧ/седмица в сравнение с 37,0% от пациентите на плацебо (p<0,001 спрямо плацебо).

Във всичките три проучвания лечението с прукалоприд води също до значителни подобрения на утвърдения и специфичен за заболяването набор за измерване на симптоми (PAC-SYM), включително коремни (раздуване, дискомфорт, болка и крампи), фекални (непълни движения на червата, фалшиви позиви, напъване, прекалено твърди, прекалено малко изпразнения) и ректални симптоми (болезнени движения на червата, парене, кървене/разкъсване), определени на седмица 4 и седмица 12. На 4-тата седмица процентът пациенти с подобрене от  $\geq 1$  в сравнение с изходното ниво в подskalите PAC-SYM за коремни, фекални и ректални симптоми е съответно 41,3%, 41,6%, и 31,3% при пациентите, лекувани с прукалоприд 2 mg, в сравнение с 26,9%, 24,4% и 22,9% при пациентите на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани и през седмица 12: съответно 43,4%, 42,9% и 31,7% при пациентите на 2 mg прукалоприд спрямо 26,9%, 27,2% и 23,4% при пациентите на плацебо (p<0,001 спрямо плацебо).

Наблюдавано е също значително благоприятно въздействие върху определен брой измервания на качеството на живот като степен на удовлетвореност от лечението и характера на дефекация, физически и психосоциален дискомфорт, притеснения и безпокойства по време на оценяването както на седмица 4, така

и на седмица 12. На 4-тата седмица процентът пациенти с подобрение от  $\geq 1$  в сравнение с изходното ниво за удовлетвореност по подskalата Оценка на запекa от пациента – Качество на живот (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life, PAC-QOL) е 47,7% при пациентите, лекувани с прукалоприд 2 mg, в сравнение с 20,2% при пациентите на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани и през седмица 12: 46,9% при пациентите на 2 mg прукалоприд спрямо 19,0% при пациентите на плацебо ( $p < 0,001$  спрямо плацебо).

В допълнение ефикасността, безопасността и поносимостта към прукалоприд при пациенти от мъжки пол с хронична констипация са оценени в 12-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (N=370). Първичната крайна точка на проучването е изпълнена: статистически значително по-висок процент участници в групата с прукалоприд (37,9%) имат средно  $\geq 3$  SCBM/седмица в сравнение с участниците в групата за лечение с плацебо (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) в рамките на 12-седмичен двойнослеп период на лечение. Профилът на безопасност на прукалоприд съответства на наблюдавания при пациентите от женски пол.

### **Дългосрочно проучване**

Ефикасността и безопасността на прукалоприд при пациенти (на възраст  $\geq 18$  години) с хроничен запек са оценени в 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (N=361). Няма статистически значима разлика ( $p = 0,367$ ) между дела на пациентите със средна честота  $\geq 3$  спонтанни пълни дефекации (SCBMs) на седмица (т.е. отговорили) през 24-седмичната фаза на двойнослепо лечение в групите на лечение с прукалоприд (25,1%) и плацебо (20,7%). През Седмици 1-12, разликата между групите на лечение по отношение на средната честота  $\geq 3$  SCBMs на седмица не е статистически значима, което не съответства на 5-те други многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични, плацебо-контролирани проучвания, демонстриращи ефикасност в тази времева точка при възрастни пациенти. Поради това проучването се счита за необезително по отношение на ефикасността. Съвкупността от данни, включително други двойнослепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания обаче подкрепя ефикасността на прукалоприд. Профилът на безопасност на прукалоприд при това 24-седмично проучване е в съответствие с този, наблюдаван в предишните 12-седмични проучвания.

Прукалоприд не показва възобновяване на симптомите, нито предизвиква зависимост.

### **TQT проучване**

Проведено е изчерпателно QT проучване за оценка на ефектите от прукалоприд за QT интервала с терапевтични (2 mg) и супратерапевтични (10 mg) дози, като те са сравнени с ефектите от плацебо и позитивен контрол. Това проучване не показва значителни разлики между прукалоприд и плацебо за всяка доза, въз основа на средните QT измервания и страничен анализ. Това потвърждава резултатите от две плацебо-контролирани QT проучвания. В двойнослепи клинични проучвания коефициентът на QT-свързани нежелани реакции и камерни аритмии е нисък и сравним с плацебо.

### **Педиатрична популация**

Ефикасността и безопасността на прукалоприд при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 18 години) с функционална констипация са оценени в 8-седмично двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване (N = 213), последвано от 16-седмично отворено, контролирано със сравнителен продукт (полиетилен гликол 4000) проучване с продължителност до 24 седмици (N = 197). Приложената начална доза е 0,04 mg/kg/ден, титрирана между 0,02 и 0,06 mg/kg/ден (до

максимум 2 mg дневно) за деца с тегло  $\leq$  50 kg, дадена като перорален разтвор на прукалоприд или съответно плацебо. Деца с тегло  $>$  50 kg получават 2 mg/ген таблетки прукалоприд или съответно плацебо.

Отговор към лечението се дефинира като наличие на средно  $\geq$  3 спонтанни изпражнения на червата (СИЧ) седмично и среден брой епизоди на фекална инконтиненция  $\leq$  1 на 2 седмици. Резултатите от проучването не показват разлика в ефикасността между прукалоприд и плацебо с честоти на отговор от съответно 17% и 17,8% ( $P = 0,9002$ ). Обикновено прукалоприд се понася добре. Заболеваемостта на пациентите с най-малко едно спешно лечение на нежелано събитие (treatment-emergent adverse event, TEAE) е била сходна между групата, лекувана с прукалоприд (69,8%) и групата на лечение с плацебо (60,7%). Като цяло профилът на безопасност на прукалоприд при деца е същият както при възрастни.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Прукалоприд се абсорбира бързо; след единична перорална доза от 2 mg Стах се достига за 2-3 часа. Абсолютната перорална бионаличност е  $>90\%$ . Съпътстващият прием на храна не влияе върху пероралната бионаличност на прукалоприд.

### Разпределение

Прукалоприд се разпределя в значителна степен и притежава устойчив обем на разпределение ( $V_{dss}$ ) от 567 литра. Свързването на прукалоприд с плазмените протеини е около 30%.

### Биотрансформация

Метаболизмът не е основният път на елиминиране на прукалоприд. In vitro човешкият чернодробен метаболизъм е много бавен и са открити само незначителни количества метаболити. В проучване на хора, приемащи перорална доза маркиран с радиоактивен изотоп прукалоприд, са открити малки количества от седем метаболита в урината и фекалиите. Най-важният от количествена гледна точка метаболит в екскретите, R107504, съставлява съответно 3,2% и 3,1% от дозата в урината и фекалиите. Другите метаболити, открити и измерени в урината и фекалиите, са R084536 (образуван чрез N-деалкилиране), съставляващ 3% от дозата, и продукти на хидроксилиране (3% от дозата) и N-окисление (2% от дозата). Непромененото активно вещество съставя около 92-94% от общата радиоактивност в плазмата. R107504, R084536 и R104065 (образуван чрез O-деметиране) са определени като незначителни плазмени метаболити.

### Елиминиране

Голяма част от активното вещество се отделя без промяна (60-65% от приложената доза чрез урината и около 5% чрез фекалиите). Бъбречното отделяне на непроменен прукалоприд включва както пасивна филтрация, така и активно отделяне. Плазменният клирънс на прукалоприд е средно 317 ml/min. Неговият краен полуживот е около един ден. Устойчиво състояние се достига в рамките на три до четири дни. При лечение веднъж дневно с 2 mg прукалоприд устойчивите плазмени концентрации се колебаят между най-ниски и пикови стойности съответно от 2,5 и 7 ng/ml. Съотношението на акумулиране след дозировка веднъж дневно варира от 1,9 до 2,3. Фармакокинетиката на прукалоприд е пропорционална на дозата в рамките на терапевтичния диапазон и извън него (тестван до 20 mg). Прукалоприд o.d. показва независима от времето кинетика по време на продължително лечение.

### Специални популации

## **Фармакокинетика на популация**

Анализ на фармакокинетиката на популация показва, че очевидният общ клирънс на прукалоприд е свързан с клирънса на креатинин, но възрастта, телесното тегло, полът или расата не оказват влияние.

## **Хора в старческа възраст**

След дозировка веднъж дневно от 1 mg, пиковите плазмени концентрации и AUC на прукалоприд при хора в старческа възраст са с от 26% до 28% по-високи, отколкото при млади възрастни. Този ефект може да бъде приписан на намалената бъбречна функция при хора в старческа възраст.

## **Бъбречни увреждания**

Сравнени спрямо индивиди с нормална бъбречна функция, плазмените концентрации на прукалоприд след единична доза от 2 mg са средно с 25% и 51% по-високи при индивиди със съответно леки (ClCR 50-79 ml/min) и умерени (ClCR 25-49 ml/min) бъбречни увреждания. При индивиди с тежки бъбречни увреждания (ClCR < 24 ml/min) плазмените концентрации са 2,3 пъти над нивата на здрави индивиди (вж. точки 4.2 и 4.4).

## **Чернодробни увреждания**

Елиминирането не чрез бъбреците допринася за около 35% от общото елиминиране. При едно ограничено фармакокинетично проучване, Стах и AUC на прукалоприд са средно 10-20% по-високи при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, в сравнение със здрави индивиди (вж. точки 4.2 и 4.4).

## **5.3. Преглинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност и развитие. Разширени серии от проучвания за фармакологична безопасност не показват съответни изменения в хемодинамиката и производните ЕКГ параметри (QTc), с изключение на умерено покачване на сърдечния ритъм и кръвното налягане, наблюдавани при анестезирани прасета след интравенозно въвеждане, и повишаване на кръвното налягане при кучета в съзнание след болусно интравенозно въвеждане, което не е наблюдавано нито при анестезирани кучета, нито след перорално въвеждане при кучета, достигащи подобни плазмени нива. Проучване на подкожната неонатална/ювенилна токсичност, проведено при плъхове на възраст 7-55 дни, дава резултат за NOAEL 10 mg/kg/ден. Съотношенията на експозиция AUC0-24h при NOAEL в сравнение с деца (приемащи доза от приблизително 0,04 mg/kg дневно) варират между 21 и 71, което осигурява задоволителни граници на безопасност за клиничната доза.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### **Сърцевина на таблетката**

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат

### **Енилис 1 mg филмирани таблетки**

### **Обвивка на таблетката**

Хипромелоза 6 cps  
Хипромелоза 3 cps  
Полисорбат 80  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)

### **Енилис 2 mg филмирани таблетки**

#### **Обвивка на таблетката**

Хипромелоза 6 cps  
Хипромелоза 3 cps  
Полисорбат 80  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид червен (E172)

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

### **6.4. Специални предпазни мерки при съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Alu-OPA/Alu/PVC или Alu-PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE блистери.

Всяка опаковка съдържа 7, 14, 28, 30 или 84 филмирани таблетки в блистери.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваните лекарствени продукти или отпадъчните материали следва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Беста Мед” ЕООД, ул. Кънчо Скорчев № 8, 5350 Трявна, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Енилис 1 mg филмирани таблетки Рег. № : 20220159

Енилис 2 mg филмирани таблетки Рег. № : 20220160

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

Дата на първо разрешаване: 02 юни 2022

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

07/2022