

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 1 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 142,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z oznakowaniem „PRU 1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Resolor jest wskazany w objawowym leczeniu przewlekłych zaparć u dorosłych, u których stosowanie środków przeczyszczających nie przynosi odpowiednich skutków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 2 mg raz na dobę wraz z posiłkiem lub oddzielnie, o dowolnej porze dnia.

Z uwagi na specyficzny sposób działania prukaloprydu (pobudzanie motoryki propulsywnej) przekroczenie dawki dobowej wynoszącej 2 mg nie zwiększa skuteczności leku.

Jeśli stosowanie prukaloprydu raz na dobę przez 4 tygodnie leczenia nie jest skuteczne, należy przeprowadzić ponowne badanie pacjenta i ponownie rozpatrzyć korzyści wynikające z kontynuacji leczenia.

Skuteczność prukaloprydu została ustalona w badaniach z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, trwających do 3 miesięcy. W badaniach kontrolowanych placebo nie wykazano skuteczności leczenia powyżej trzech miesięcy (patrz punkt 5.1). W przypadku przedłużonego stosowania należy systematycznie przeprowadzać ocenę korzyści wynikających z leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat): leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2); w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: dawka dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) wynosi 1 mg raz na dobę (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) rozpoczynają leczenie dawką 1 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 2 mg,

jeżeli jest to konieczne w celu poprawy skuteczności i jeżeli dawka 1 mg jest dobrze tolerowana (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież: Resolor nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat do czasu uzyskania dalszych danych. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenia czynności nerek z koniecznością dializy.
- Perforacja jelita lub zaparcie wynikające z zaburzeń budowy lub funkcji ściany jelita, niedrożność obturacyjna, ciężkie choroby zapalne przewodu pokarmowego, takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna, oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego i toksyczne rozdęcie okrężnicy/odbytnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Główną drogą eliminacji prukaloprydu jest wydalenie przez nerki (patrz punkt 5.2). U osób z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki 1 mg (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) w związku z ograniczoną ilością istniejących danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Dostępne są ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Resolor u pacjentów z ciężkimi i niestabilnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi (np. chorobami układu krążenia lub płuc, schorzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami psychicznymi, nowotworami, AIDS i innymi zaburzeniami endokrynologicznymi). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z takimi schorzeniami, szczególnie w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie.

W przypadku nasilonej biegunki skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona. Aby zapobiec przypadkom, w których doustne środki antykoncepcyjne mogą okazać się nieskuteczne, zaleca się zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży (patrz informacje dotyczące przepisywania doustnego środka antykoncepcyjnego).

Tabletki zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prukalopryd ma niski potencjał interakcji farmakokinetycznych. Jest on w znacznym stopniu wydalany w postaci niezmienionej z moczem (około 60% dawki), a metabolizm *in vitro* zachodzi bardzo powoli.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem preparatów mikrosomalnych z wątroby ludzkiej, prukalopryd w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamował swoistej aktywności CYP450.

Chociaż prukalopryd może być słabym substratem dla glikoproteiny P (P-gp), w stężeniach mających znaczenie kliniczne nie jest inhibitorem P-gp.

Wpływ prukaloprydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podczas równoczesnego podawania prukaloprydu obserwowano wzrost stężenia erytromycyny w osoczu o 30%. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany.

Prukalopryd nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę warfaryny, digoksyny, alkoholu, paroksetyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę prukaloprydu

Ketokonazol (stosowany dwa razy na dobę w dawce 200 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4 i P-gp doprowadza do zwiększenia ekspozycji ustrojowej na prukalopryd o około 40%. Wpływ ten jest zbyt mały, aby miał znaczenie kliniczne. Można spodziewać się wystąpienia interakcji o podobnym nasileniu z innymi silnymi inhibitorami P-gp, takimi jak werapamil, cyklosporyna A i chinidyna.

Nie obserwowano wpływu probenecydu, cymetydyny, erytromycyny i paroksetyny w dawkach leczniczych na parametry farmakokinetyczne prukaloprydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących stosowania prukaloprydu u kobiet w ciąży. W trakcie badań klinicznych obserwowano przypadki samoistnych poronień, chociaż z uwagi na obecność innych czynników ryzyka, ich związek ze stosowaniem prukaloprydu jest nieznany. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na rozrodczość (w tym przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy) (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie ciąży i u niestosujących antykoncepcji kobiet w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Badanie z udziałem ludzi wykazało, że prukalopryd jest wydzielany do mleka kobiecego. W przypadku stosowania dawek terapeutycznych Resolor nie powinien mieć wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi w odniesieniu do kobiet aktywnie karmiących piersią, podczas przyjmowania produktu leczniczego Resolor należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Resolor, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Badaniach na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Resolor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ w badaniach klinicznych obserwowano zawroty głowy i męczliwość, szczególnie podczas pierwszego dnia leczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono analizę zbiorczą 17 badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, w których Resolor był podawany doustnie około 3 300 pacjentom z przewlekłymi zaparciami. Wśród tych pacjentów ponad 1 500 otrzymywało Resolor w zalecanej dawce 2 mg raz na dobę, a u około 1 360 pacjentów stosowano dawkę 4 mg prukaloprydu raz na dobę. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Resolor w dawce 2 mg są bóle głowy (17,8%) i objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha (13,7%), nudności (13,7%) oraz biegunka (12,0%)). Reakcje niepożądane występują głównie na początku leczenia i zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni nieprzerwanego leczenia. Inne reakcje niepożądane były zgłaszane sporadycznie. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną podczas stosowania zalecanej dawki 2 mg zgłaszano następujące reakcje niepożądane z częstością określoną odpowiednio: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono na podstawie analizy zbiorczej 17 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo.

Tabela 1: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Resolor		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Obniżony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Drżenia, migrena
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacje
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka, bóle brzucha
	Często	Wymioty, niestrawność, wzdęcia, nieprawidłowe odgłosy żołądkowo-jelitowe
	Niezbyt często	Krwawienia z odbytu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Gorączka, złe samopoczucie

Opis wybranych działań niepożądanych

Po pierwszym dniu leczenia częstość występowania najczęstszych reakcji niepożądanych podczas leczenia produktem Resolor oraz podczas stosowania placebo była zbliżona (różnica w częstości występowania między prukaloprydem a placebo nie przekraczała 1%), z wyjątkiem nudności i biegunki, które występowały częściej podczas stosowania produktu Resolor, ale różnice były słabiej zaznaczone (różnice w częstości występowania pomiędzy produktem Resolor a placebo, wynosiły odpowiednio 1,3% i 3,4%).

Palpitacje zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy placebo, 0,9% pacjentów leczonych prukaloprydem w dawce 1 mg, 0,9% pacjentów przyjmujących prukalopryd w dawce 2 mg i 1,9% pacjentów, którzy otrzymywali prukalopryd w dawce 4 mg. Większość pacjentów kontynuowała leczenie prukaloprydem. Jak ma to miejsce w przypadku każdego nowego objawu, wystąpienie palpacji należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stosowanie prukaloprydu w zwiększających się dawkach do 20 mg raz na dobę (10-krotnie wyższych niż zalecana dawka lecznicza) było dobrze tolerowane. Przedawkowanie może wywołać objawy wynikające z nasilenia znanych skutków farmakodynamicznych prukaloprydu, takich jak bóle głowy, nudności i biegunka. Nie jest dostępne specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania produktu Resolor. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i środki podtrzymujące w zależności od potrzeby. Nadmierna utrata płynów w wyniku biegunki lub wymiotów może wymagać korekty zaburzeń równowagi elektrolitów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeczyszczające, kod ATC: A06AX05.

Mechanizm działania

Prukalopryd jest karboksamidem diwodorobenzofuranu o właściwościach prokinetycznych względem przewodu pokarmowego. Prukalopryd jest wybiórczym agonistą receptorów serotoninowych (5-HT₄) o wysokim powinowactwie, co prawdopodobnie tłumaczy jego działanie prokinetyczne. W badaniach *in vitro* powinowactwo do innych receptorów wykryto jedynie w stężeniach przekraczających co najmniej 150-krotnie stężenie w którym wykazuje zdolność wiązania z receptorami 5-HT₄. W badaniach *in vivo* u szczurów prukalopryd w dawkach powyżej 5 mg/kg (w stężeniu przynajmniej 30-70 razy wyższym od stężenia obserwowanego przy ekspozycji klinicznej) wywoływał hiperprolaktynemię wynikającą z antagonistycznego wpływu na receptor D2.

U psów prukalopryd wywołuje zmiany modelu motoryki okrężnicy poprzez pobudzenie receptorów 5-HT₄: pobudza motorykę proksymalnego odcinka okrężnicy, zwiększa motorykę żołądka i dwunastnicy i przyspiesza opóźnione opróżnianie żołądkowe. Ponadto prukalopryd pobudza olbrzymie skurcze wędrujące. Są one odpowiednikami masowych ruchów okrężnicy u ludzi i stanowią główną propulsywną siłę defekacji. Oddziaływania obserwowane w przewodzie pokarmowym psów są wrażliwe na hamowanie za pomocą wybiórczych antagonistów receptorów 5-HT₄, co wskazuje, że obserwowane działania są wywierane poprzez wybiórcze pobudzanie receptorów 5-HT₄.

Powyższe działanie farmakodynamiczne prukaloprydu potwierdzono u osób z przewlekłymi zaparciami w otwartym randomizowanym badaniu krzyżowym z zastosowaniem manometrii, w którym lekarz opisujący wyniki nie znał przydziału do grup leczenia, oceniającym działanie prukaloprydu w dawce 2 mg oraz osmotycznego środka przeczyszczającego na motorykę okrężnicy, określane przy pomocy liczby skurczów propulsywnych o wysokiej amplitudzie (ang. *high-amplitude propagated contractions* – HAPC, znanych także pod nazwą olbrzymich skurczów wędrujących). W porównaniu z lekiem na zaparcia o działaniu osmotycznym stymulacja prokinetyczna przy użyciu prukaloprydu zwiększała motorykę okrężnicy mierzoną przy pomocy liczby HAPC podczas pierwszych 12 godzin po przyjęciu leku eksperymentalnego. Znaczenie kliniczne oraz korzyści płynące z takiego mechanizmu działania w porównaniu z innymi lekami przeczyszczającymi nie były przedmiotem badań.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Populacja dorosłych

Skuteczność produktu Resolor ustalono w trwających 12 tygodni trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, do których włączono pacjentów z przewlekłymi zaparciami (grupa przyjmująca Resolor n = 1 279, 1 124 kobiety, 155 mężczyzn). W każdym z tych badań ocenie poddano dawki produktu Resolor 2 mg i 4 mg stosowane raz na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji ruchów jelit, określonej jako średnio co najmniej trzy spontaniczne pełne wypróżnienia (ang. *spontaneous complete bowel movements*, SCBM) na tydzień, w tygodniu w okresie 12 tygodni leczenia.

Średnio co najmniej trzy SCBM na tydzień wystąpiły u 31,0% pacjentek (w 4. tygodniu) i 24,7% pacjentek (w 12. tygodniu), u których stosowanie leków przeczyszczających nie dało odpowiedniego skutku, leczonych zalecaną dawką 2 mg produktu Resolor (n=458), w porównaniu z 8,6% (w 4. tygodniu) i 9,2% (w 12. tygodniu) osób z grupy placebo. Najważniejszy drugoplanowy punkt końcowy skuteczności – znacząca klinicznie poprawa (≥ 1 SCBM na tydzień) – osiągnięto u 51,0% (w 4. tygodniu) i 44,2% (w 12. tygodniu) pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg, w porównaniu z 21,7% (w 4. tygodniu) i 22,6% (w 12. tygodniu) pacjentów z grupy placebo.

Wykazano również statystycznie lepsze działanie produktu Resolor na spontaniczne ruchy jelit (SBM) w porównaniu do placebo, u tej podgrupy pacjentów, którzy w czasie 12-tygodniowego leczenia doświadczyli zwiększenia SBM o ≥ 1 SBM/tydzień. W 12. tygodniu, 68,3% pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg doświadczyło zwiększenia liczby SBM średnio o ≥ 1 /tydzień, w porównaniu do 37,0% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

We wszystkich trzech badaniach leczenie produktem Resolor wiązało się także z istotną poprawą w zwalidowanym, swoistym dla choroby zestawie kwestionariuszy (PAC SYM), dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej (wzdęcia, uczucie dyskomfortu, ból i skurcze), związanych ze stolcem (niepełne ruchy jelit, fałszywa potrzeba oddania stolca, wyczerpujące oddawanie stolca, nadmierna twardość, zbyt mała ilość stolca) i odbytem (bolesne ruchy jelit, uczucie pieczenia, krwawienie/uszkodzenia), zgodnie z oceną w 4. i 12. tygodniu. W 4. tygodniu, odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskalach kwestionariuszy PAC SYM dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej związanych ze stolcem i odbytem wynosił odpowiednio 41,3%, 41,6%, oraz 31,3% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 24,4% oraz 22,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12. tygodniu: odpowiednio 43,4%, 42,9% oraz 31,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 27,2% oraz 23,4% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Podczas oceny w punktach czasowych (4. i 12. tydzień) obserwowano również istotną poprawę wielu wskaźników jakości życia, takich jak stopień zadowolenia z leczenia i zachowań jelit, dyskomfort fizyczny i psychospołeczny, strach i obawy. W 4. tygodniu odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskali oceny przez pacjenta jakości życia związanej z zaparciami (PAC-QOL) wyniósł 47,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 20,2% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12 tygodniu: 46,9% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 19,0% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Ponadto oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu leczniczego Resolor u mężczyzn z przewlekłymi zaparciami podczas 12-tygodniowego wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (N=370). Osiągnięto główny punkt końcowy badania: u statystycznie istotnego wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej Resolor (37,9%) obserwowano średnio ≥ 3 spontaniczne pełne wypróżnienia na tydzień w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) podczas 12-tygodniowego okresu leczenia w fazie badania z podwójnie ślełą próbą. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor był zgodny z profilem obserwowanym u kobiet.

Badanie długookresowe

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Resolor u pacjentów (w wieku ≥ 18 lat lub starszych) z przewlekłym zaparciem oceniano podczas 24-tygodniowego, wielośrodowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo (N=361). Podczas 24-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia nie było statystycznie znamiennej różnicy ($p=0,367$) w odsetku pacjentów ze średnią częstością ≥ 3 spontanicznych pełnych wypróżnień (SCBM) na tydzień (tj. pacjentów z odpowiedzią), pomiędzy grupą otrzymującą Resolor (25,1%) a grupą otrzymującą placebo (20,7%). Różnica pomiędzy grupami leczenia w zakresie średniej częstości ≥ 3 SCBM/tydzień nie była statystycznie znamienna w okresie tygodni 1-12, co jest niezgodne z wynikami pięciu innych 12-tygodniowych, wielośrodowych, randomizowanych badań, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, wykazujących skuteczność w tym punkcie czasowym u dorosłych pacjentów. W związku z tym badanie uważa się za niejednoznaczne w zakresie skuteczności klinicznej. Niemniej jednak łączne dane obejmujące inne 12-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazują skuteczność produktu Resolor. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor w tym 24-tygodniowym badaniu był zgodny z profilem obserwowanym we wcześniejszych badaniach 12-tygodniowych.

Podczas stosowania produktu Resolor nie obserwowano zjawiska odbicia ani rozwoju uzależnienia.

Dokładne badanie QT

Przeprowadzono dokładne badanie dotyczące QT, aby ocenić wpływ, jaki na odstęp QT wywiera Resolor stosowany w dawce leczniczej (2 mg) i dawce podwyższonej (10 mg), w porównaniu z placebo i kontrolą pozytywną. Na podstawie pomiarów średniego QT i analizy wartości oddalonych w badaniu nie wykryto istotnych różnic pomiędzy produktem Resolor i placebo w żadnej ze stosowanych dawek. Potwierdza to wyniki dwóch badań dotyczących oceny QT z grupami kontrolnymi placebo. W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą zdarzenia niepożądane związane ze zmianami QT i komorowe zaburzenia rytmu serca występowały rzadko i były porównywalne z wynikami uzyskanymi w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Resolor u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) z zaparciem funkcjonalnym oceniano w trwającym 8 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (N=213), po którym następowało trwające 16 tygodni otwarte badanie porównawcze (glikol polietylenu 4000) prowadzone maksymalnie do 24 tygodni (N=197). W przypadku dzieci o masie ciała ≤ 50 kg dawka początkowa wynosiła 0,04 mg/kg/dobę, dobierana w zakresie od 0,02 do 0,06 mg/kg/dobę (maksymalnie do 2 mg/dobę), i podawana była w postaci doustnego roztworu produktu Resolor lub identycznie wyglądającego placebo. Dzieci o masie ciała > 50 kg otrzymywały tabletki produktu Resolor w dawce 2 mg/dobę lub identycznie wyglądające placebo.

Odpowiedź na leczenie określono jako osiągnięcie średnio ≥ 3 samoistnych wypróżnień (SBM) na tydzień i średniej liczby epizodów nietrzymania kału wynoszącej ≤ 1 w ciągu 2 tygodni. Wyniki badania nie wykazały różnicy w zakresie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Resolor i placebo z odsetkiem odpowiedzi wynoszącym odpowiednio 17% i 17,8% ($P=0,9002$). Generalnie Resolor był dobrze tolerowany. Odsetek uczestników badania z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku (TEAE) był podobny w grupie otrzymującej Resolor (69,8%) i w grupie otrzymującej placebo (60,7%). W ujęciu ogólnym profil bezpieczeństwa stosowania produktu Resolor u dzieci był taki sam jak u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Prukaloapryd jest szybko wchłaniany; po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 2 mg u zdrowych osób badanych osiąga C_{max} w czasie 2-3 godzin. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi

>90 %. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność prukaloprydu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Prukalopryd ulega intensywnej dystrybucji i jego stała objętość dystrybucji (V_{dss}) wynosi 567 litrów. Około 30% prukaloprydu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm nie jest główną drogą eliminacji prukaloprydu. Metabolizm wątrobowy u ludzi, w warunkach *in vitro*, jest bardzo powolny i wykrywa się jedynie małe ilości metabolitów. W badaniu z zastosowaniem dawki doustnej znakowanego radioaktywnie prukaloprydu u ludzi wykryto małe ilości siedmiu metabolitów w moczu i kale. Najważniejszy pod względem ilościowym metabolit obecny w wydalinach, R107504, stanowił odpowiednio 3,2% i 3,1% dawki w moczu i kale. Inne metabolity, których obecność stwierdzono i określono ilościowo w moczu i kale to R084536 (powstały w wyniku N-dealkilacji), który stanowił 3% dawki oraz produkty hydroksylacji (3% dawki) i N-oksydacji (2% dawki). Niezmieniona substancja czynna odpowiadała 92-94% całkowitej radioaktywności w osoczu. Małe ilości R107504, R084536 oraz R104065 (powstałych w wyniku O-demetylacji) zostały wykryte w osoczu.

Wydalanie

Duża część substancji czynnej wydziela się w postaci niezmienionej (60-65% podanej dawki w moczu i około 5% w kale). Wydzielanie nerkowe niezmienionego prukaloprydu przebiega w procesie biernego przesączania i aktywnego wydzielania. Klirens prukaloprydu w osoczu wynosi średnio 317 ml/min. Okres półtrwania wynosi około 1 dzień. Stan stacjonarny uzyskuje się po 3–4 dniach. Po stosowaniu raz na dobę dawki 2 mg prukaloprydu stałe stężenie w osoczu waha się między wartościami najniższymi i najwyższymi, odpowiednio 2,5 ng/ml i 7 ng/ml. Stopień kumulacji po stosowaniu raz na dobę wynosi od 1,9 do 2,3. Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu są proporcjonalne do dawki w zakresie i poza zakresem terapeutycznym (badane do 20 mg). Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu stosowanego raz na dobę podczas przedłużonego leczenia są niezależne od czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne w populacji

W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji wykryto korelacje pomiędzy całkowitym klirensem prukaloprydu i klirensem kreatyniny, ale nie stwierdzono wpływu wieku, masy ciała, płci lub rasy.

Osoby w podeszłym wieku

Przy stosowaniu raz na dobę dawki w wysokości 1 mg, szczytowe stężenia w osoczu i AUC prukaloprydu u osób w podeszłym wieku były o 26% do 28% wyższe niż u młodych osób dorosłych. Wpływ ten można przypisać słabszej czynności nerek u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, stężenia prukaloprydu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg były średnio 25% i 51% wyższe u osób z, odpowiednio, łagodnymi (Cl_{CR} 50-79 ml/min) i umiarkowanymi (Cl_{CR} 25-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) stężenia w osoczu były 2,3 razy wyższe niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Eliminacja pozanerkowa stanowi około 35% całkowitej eliminacji leku. W niewielkim badaniu dotyczącym farmakokinetyki, wartości C_{max} oraz AUC prukaloprydu były średnio 10-20% wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 0,03 mg/kg dzieciom w wieku od 4 do 12 lat C_{max} prukaloprydu było porównywalne do C_{max} u osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg, natomiast wartość AUC frakcji niezwiązanej była o 30-40% mniejsza niż po podaniu dawki 2 mg u osób dorosłych. Ekspozycja na frakcję niezwiązaną była zbliżona w całym przedziale wiekowym (4-12 lat). Średni okres półtrwania w populacji pediatrycznej wynosił średnio około 19 godzin (zakres 11,6-26,8 godzin) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W przedłużonych seriach badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, w których szczególny nacisk położono na ocenę parametrów sercowo-naczyniowych, nie wykryto znaczących zmian parametrów hemodynamicznych ani zmian w zapisie czynności serca (QTc) poza niewielkim przyspieszeniem częstości akcji serca i wzrostem ciśnienia tętniczego, obserwowanymi u świń w narkozie po dożylnym podaniu leku, i wzrostem ciśnienia tętniczego u przytomnych psów po podaniu w bolusie dożylnym, czego nie obserwowano ani u uśpionych psów, ani po podaniu doustnym u psów po uzyskaniu zbliżonych stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe/blistry aluminiowe perforowane, podzielne na pojedyncze dawki (z oznaczonymi dniami tygodnia) zawierające 7 tabletek. Każde opakowanie zawiera 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 lub 84 x 1 tabletkę powlekana.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/581/001 (28 tabletek)
EU/1/09/581/003 (7 tabletek)
EU/1/09/581/005 (14 tabletek)
EU/1/09/581/007 (84 tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwiec 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 2 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 156,75 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z oznakowaniem „PRU 2” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Resolor jest wskazany w objawowym leczeniu przewlekłych zaparć u dorosłych, u których stosowanie środków przeczyszczających nie przynosi odpowiednich skutków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 2 mg raz na dobę wraz z posiłkiem lub oddzielnie, o dowolnej porze dnia.

Z uwagi na specyficzny sposób działania prukaloprydu (pobudzanie motoryki propulsywnej) przekroczenie dawki dobowej wynoszącej 2 mg nie zwiększa skuteczności leku.

Jeśli stosowanie prukaloprydu raz na dobę przez 4 tygodnie leczenia nie jest skuteczne, należy przeprowadzić ponowne badanie pacjenta i ponownie rozpatrzyć korzyści wynikające z kontynuacji leczenia.

Skuteczność prukaloprydu została ustalona w badaniach z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, trwających do 3 miesięcy. W badaniach kontrolowanych placebo nie wykazano skuteczności leczenia powyżej trzech miesięcy (patrz punkt 5.1). W przypadku przedłużonego stosowania należy systematycznie przeprowadzać ocenę korzyści wynikających z leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat): leczenie należy rozpocząć od dawki 1 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2); w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: dawka dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) wynosi 1 mg raz na dobę (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) rozpoczynają leczenie dawką 1 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 2 mg, jeżeli jest to konieczne w celu poprawy skuteczności i jeżeli dawka 1 mg jest dobrze tolerowana (patrz

punkty 4.4 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież: Resolor nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat do czasu uzyskania dalszych danych. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenia czynności nerek z koniecznością dializy.
- Perforacja jelita lub zaparcie wynikające z zaburzeń budowy lub funkcji ściany jelita, niedrożność obturacyjna, ciężkie choroby zapalne przewodu pokarmowego, takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna, oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego i toksyczne rozdęcie okrężnicy/odbytnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Główną drogą eliminacji prukaloprydu jest wydalenie przez nerki (patrz punkt 5.2). U osób z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki 1 mg (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) w związku z ograniczoną ilością istniejących danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Dostępne są ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Resolor u pacjentów z ciężkimi i niestabilnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi (np. chorobami układu krążenia lub płuc, schorzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami psychicznymi, nowotworami, AIDS i innymi zaburzeniami endokrynologicznymi). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z takimi schorzeniami, szczególnie w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie.

W przypadku nasilonej biegunki skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona. Aby zapobiec przypadkom, w których doustne środki antykoncepcyjne mogą okazać się nieskuteczne, zaleca się zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży (patrz informacje dotyczące przepisywania doustnego środka antykoncepcyjnego).

Tabletki zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prukalopryd ma niski potencjał interakcji farmakokinetycznych. Jest on w znacznym stopniu wydalany w postaci niezmienionej z moczem (około 60% dawki), a metabolizm *in vitro* zachodzi bardzo powoli.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem preparatów mikrosomalnych z wątroby ludzkiej, prukalopryd w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamował swoistej aktywności CYP450.

Chociaż prukalopryd może być słabym substratem dla glikoproteiny P (P-gp), w stężeniach mających znaczenie kliniczne nie jest inhibitorem P-gp.

Wpływ prukaloprydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podczas równoczesnego podawania prukaloprydu obserwowano wzrost stężenia erytromycyny w osoczu o 30%. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany.

Prukalopryd nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę warfaryny, digoksyny, alkoholu, paroksetyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę prukaloprydu

Ketokonazol (stosowany dwa razy na dobę w dawce 200 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4 i P-gp doprowadza do zwiększenia ekspozycji ustrojowej na prukalopryd o około 40%. Wpływ ten jest zbyt mały, aby miał znaczenie kliniczne. Można spodziewać się wystąpienia interakcji o podobnym nasileniu z innymi silnymi inhibitorami P-gp, takimi jak werapamil, cyklosporyna A i chinidyna.

Nie obserwowano wpływu probenecydu, cymetydyny, erytromycyny i paroksetyny w dawkach leczniczych na parametry farmakokinetyczne prukaloprydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących stosowania prukaloprydu u kobiet w ciąży. W trakcie badań klinicznych obserwowano przypadki samoistnych poronień, chociaż z uwagi na obecność innych czynników ryzyka, ich związek ze stosowaniem prukaloprydu jest nieznany. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na rozrodczość (w tym przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy) (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie ciąży i u niestosujących antykoncepcji kobiet w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Badanie z udziałem ludzi wykazało, że prukalopryd jest wydzielany do mleka kobiecego. W przypadku stosowania dawek terapeutycznych Resolor nie powinien mieć wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi w odniesieniu do kobiet aktywnie karmiących piersią, podczas przyjmowania produktu leczniczego Resolor należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Resolor, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Badaniach na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Resolor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ w badaniach klinicznych obserwowano zawroty głowy i męczliwość, szczególnie podczas pierwszego dnia leczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono analizę zbiorczą 17 badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, w których Resolor był podawany doustnie około 3 300 pacjentom z przewlekłymi zaparciami. Wśród tych pacjentów ponad 1 500 otrzymywało Resolor w zalecanej dawce 2 mg raz na dobę, a u około 1 360 pacjentów stosowano dawkę 4 mg prukaloprydu raz na dobę. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Resolor w dawce 2 mg są bóle głowy (17,8%) i objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha (13,7%), nudności (13,7%) oraz biegunka (12,0%)). Reakcje niepożądane występują głównie na początku leczenia i zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni nieprzerwanego leczenia. Inne reakcje niepożądane były zgłaszane sporadycznie. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną podczas stosowania zalecanej dawki 2 mg zgłaszano następujące reakcje niepożądane z częstością określoną odpowiednio: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono na podstawie analizy zbiorczej 17 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo.

Tabela 1: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Resolor		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Obniżony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Drżenia
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacje
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka, bóle brzucha
	Często	Wymioty, niestrawność, wzdęcia, nieprawidłowe odgłosy żołądkowo-jelitowe
	Niezbyt często	Krwawienia z odbytu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Gorączka, złe samopoczucie

Opis wybranych działań niepożądanych

Po pierwszym dniu leczenia częstość występowania najczęstszych reakcji niepożądanych podczas leczenia produktem Resolor oraz podczas stosowania placebo była zbliżona (różnica w częstości występowania między prukaloprydem a placebo nie przekraczała 1%), z wyjątkiem nudności i biegunki, które występowały częściej podczas stosowania produktu Resolor, ale różnice były słabiej zaznaczone (różnice w częstości występowania pomiędzy produktem Resolor a placebo wynosiły odpowiednio 1,3 i 3,4%).

Palpitacje zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy placebo, 0,9% pacjentów leczonych prukaloprydem w dawce 1 mg, 0,9% pacjentów przyjmujących prukalopryd w dawce 2 mg i 1,9% pacjentów, którzy otrzymywali prukalopryd w dawce 4 mg. Większość pacjentów kontynuowała leczenie prukaloprydem. Jak ma to miejsce w przypadku każdego nowego objawu, wystąpienie palpacji należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stosowanie prukaloprydu w zwiększających się dawkach do 20 mg raz na dobę (10-krotnie wyższych niż zalecana dawka lecznicza) było dobrze tolerowane. Przedawkowanie może wywołać objawy wynikające z nasilenia znanych skutków farmakodynamicznych prukaloprydu, takich jak bóle głowy, nudności i biegunka. Nie jest dostępne specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania produktu Resolor. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i środki podtrzymujące w zależności od potrzeby. Nadmierna utrata płynów w wyniku biegunki lub wymiotów może wymagać korekty zaburzeń równowagi elektrolitów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeczyszczające, kod ATC: A06AX05.

Mechanizm działania

Prukalopryd jest karboksamidem diwodorobenzofuranu o właściwościach prokinetycznych względem przewodu pokarmowego. Prukalopryd jest wybiórczym agonistą receptorów serotoninowych (5-HT₄) o wysokim powinowactwie, co prawdopodobnie tłumaczy jego działanie prokinetyczne. W badaniach *in vitro* powinowactwo do innych receptorów wykryto jedynie w stężeniach przekraczających co najmniej 150-krotnie stężenie w którym wykazuje zdolność wiązania z receptorami 5-HT₄. W badaniach *in vivo* u szczurów prukalopryd w dawkach powyżej 5 mg/kg (w stężeniu przynajmniej 30-70 razy wyższym od stężenia obserwowanego przy ekspozycji klinicznej) wywoływał hiperprolaktynemię wynikającą z antagonistycznego wpływu na receptor D2.

U psów prukalopryd wywołuje zmiany modelu motoryki okrężnicy poprzez pobudzenie receptorów 5-HT₄: pobudza motorykę proksymalnego odcinka okrężnicy, zwiększa motorykę żołądka i dwunastnicy i przyspiesza opóźnione opróżnianie żołądkowe. Ponadto prukalopryd pobudza olbrzymie skurcze wędrujące. Są one odpowiednikami masowych ruchów okrężnicy u ludzi i stanowią główną propulsywną siłę defekacji. Oddziaływania obserwowane w przewodzie pokarmowym psów są wrażliwe na hamowanie za pomocą wybiórczych antagonistów receptorów 5-HT₄, co wskazuje, że obserwowane działania są wywierane poprzez wybiórcze pobudzanie receptorów 5-HT₄.

Powyższe działanie farmakodynamiczne prukaloprydu potwierdzono u osób z przewlekłymi zaparciami w otwartym randomizowanym badaniu krzyżowym z zastosowaniem manometrii, w którym lekarz opisujący wyniki nie znał przydziału do grup leczenia, oceniającym działanie prukaloprydu w dawce 2 mg oraz osmotycznego środka przeczyszczającego na motorykę okrężnicy, określane przy pomocy liczby skurczów propulsywnych o wysokiej amplitudzie (ang. *high-amplitude propagated contractions* – HAPC, znanych także pod nazwą olbrzymich skurczów wędrujących). W porównaniu z lekiem na zaparcia o działaniu osmotycznym stymulacja prokinetyczna przy użyciu prukaloprydu zwiększała motorykę okrężnicy mierzoną przy pomocy liczby HAPC podczas pierwszych 12 godzin po przyjęciu leku eksperymentalnego. Znaczenie kliniczne oraz korzyści płynące z takiego mechanizmu działania w porównaniu z innymi lekami przeczyszczającymi nie były przedmiotem badań.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Populacja dorosłych

Skuteczność produktu Resolor ustalono w trwających 12 tygodni trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, do których włączono pacjentów z przewlekłymi zaparciami (grupa przyjmująca Resolor n = 1 279, 1 124 kobiety, 155 mężczyzn). W każdym z tych badań ocenie poddano dawki produktu Resolor 2 mg i 4 mg stosowane raz na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji ruchów jelit, określonej jako średnio co najmniej trzy spontaniczne pełne wypróżnienia (ang. *spontaneous complete bowel movements*, SCBM) na tydzień, w tygodniu w okresie 12 tygodni leczenia.

Średnio co najmniej trzy SCBM na tydzień wystąpiły u 31,0% pacjentów (w 4. tygodniu) i 24,7% pacjentów (w 12. tygodniu), u których stosowanie leków przeczyszczających nie dało odpowiedniego skutku, leczonych zalecaną dawką 2 mg produktu Resolor (n=458), w porównaniu z 8,6% (w 4. tygodniu) i 9,2% (w 12. tygodniu) osób z grupy placebo. Najważniejszy drugoplanowy punkt końcowy skuteczności – znacząca klinicznie poprawa (≥ 1 SCBM na tydzień) – osiągnięto u 51,0% (w 4. tygodniu) i 44,2% (w 12. tygodniu) pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg, w porównaniu z 21,7% (w 4. tygodniu) i 22,6% (w 12. tygodniu) pacjentów z grupy placebo.

Wykazano również statystycznie lepsze działanie produktu Resolor na spontaniczne ruchy jelit (SBM) w porównaniu do placebo, u tej podgrupy pacjentów, którzy w czasie 12-tygodniowego leczenia doświadczyli zwiększenia SBM o ≥ 1 SBM/tydzień. W 12. tygodniu, 68,3% pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg doświadczyło zwiększenia liczby SBM średnio o ≥ 1 /tydzień, w porównaniu do 37,0% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

We wszystkich trzech badaniach leczenie produktem Resolor wiązało się także z istotną poprawą w zwalidowanym, swoistym dla choroby zestawie kwestionariuszy (PAC SYM), dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej (wzdęcia, uczucie dyskomfortu, ból i skurcze), związanych ze stolcem (niepełne ruchy jelit, fałszywa potrzeba oddania stolca, wyczerpujące oddawanie stolca, nadmierna twardość, zbyt mała ilość stolca) i odbytem (bolesne ruchy jelit, uczucie pieczenia, krwawienie/uszkodzenia), zgodnie z oceną w 4. i 12. tygodniu. W 4. tygodniu odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskalach kwestionariuszy PAC SYM dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej związanych ze stolcem i odbytem wynosił odpowiednio 41,3%, 41,6%, oraz 31,3% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 24,4% oraz 22,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12. tygodniu: odpowiednio 43,4%, 42,9% oraz 31,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 27,2% oraz 23,4% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Podczas oceny w punktach czasowych (4. i 12. tydzień) obserwowano również istotną poprawę wielu wskaźników jakości życia, takich jak stopień zadowolenia z leczenia i zachowań jelit, dyskomfort fizyczny i psychospołeczny, strach i obawy. W 4. tygodniu odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskali oceny przez pacjenta jakości życia związanej z zaparciami (PAC-QOL) wyniósł 47,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 20,2% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12 tygodniu: 46,9% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 19,0% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Ponadto oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu leczniczego Resolor u mężczyzn z przewlekłymi zaparciami podczas 12-tygodniowego wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (N=370). Osiągnięto główny punkt końcowy badania: u statystycznie istotnego wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej Resolor (37,9%) obserwowano średnio ≥ 3 spontaniczne pełne wypróżnienia na tydzień w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) podczas 12-tygodniowego okresu leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor był zgodny z profilem obserwowanym u kobiet.

Badanie długookresowe

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Resolor u pacjentów (w wieku ≥ 18 lat lub starszych) z przewlekłym zaparciem oceniano podczas 24-tygodniowego, wielośrodowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo (N=361). Podczas 24-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia nie było statystycznie znamiennej różnicy ($p=0,367$) w odsetku pacjentów ze średnią częstością ≥ 3 spontanicznych pełnych wypróżnień (SCBM) na tydzień (tj. pacjentów z odpowiedzią), pomiędzy grupą otrzymującą Resolor (25,1%) a grupą otrzymującą placebo (20,7%). Różnica pomiędzy grupami leczenia w zakresie średniej częstości ≥ 3 SCBM/tydzień nie była statystycznie znamienna w okresie tygodni 1-12, co jest niezgodne z wynikami pięciu innych 12-tygodniowych, wielośrodowych, randomizowanych badań, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, wykazujących skuteczność w tym punkcie czasowym u dorosłych pacjentów. W związku z tym badanie uważa się za niejednoznaczne w zakresie skuteczności klinicznej. Niemniej jednak łączne dane obejmujące inne 12-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazują skuteczność produktu Resolor. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor w tym 24-tygodniowym badaniu był zgodny z profilem obserwowanym we wcześniejszych badaniach 12-tygodniowych.

Podczas stosowania produktu Resolor nie obserwowano zjawiska odbicia ani rozwoju uzależnienia.

Dokładne badanie QT

Przeprowadzono dokładne badanie dotyczące QT, aby ocenić wpływ, jaki na odstęp QT wywiera Resolor stosowany w dawce leczniczej (2 mg) i dawce podwyższonej (10 mg), w porównaniu z placebo i kontrolą pozytywną. Na podstawie pomiarów średniego QT i analizy wartości oddalonych w badaniu nie wykryto istotnych różnic pomiędzy produktem Resolor i placebo w żadnej ze stosowanych dawek. Potwierdza to wyniki dwóch badań dotyczących oceny QT z grupami kontrolnymi placebo. W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą zdarzenia niepożądane związane ze zmianami QT i komorowe zaburzenia rytmu serca występowały rzadko i były porównywalne z wynikami uzyskanymi w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Resolor u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) z zaparciem funkcjonalnym oceniano w trwającym 8 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (N=213), po którym następowało trwające 16 tygodni otwarte badanie porównawcze (glikol polietylenu 4000) prowadzone maksymalnie do 24 tygodni (N=197). W przypadku dzieci o masie ciała ≤ 50 kg dawka początkowa wynosiła 0,04 mg/kg/dobę, dobierana w zakresie od 0,02 do 0,06 mg/kg/dobę (maksymalnie do 2 mg/dobę), i podawana była w postaci doustnego roztworu produktu Resolor lub identycznie wyglądającego placebo. Dzieci o masie ciała > 50 kg otrzymywały tabletki produktu Resolor w dawce 2 mg/dobę lub identycznie wyglądające placebo.

Odpowiedź na leczenie określono jako osiągnięcie średnio ≥ 3 samoistnych wypróżnień (SBM) na tydzień i średniej liczby epizodów nietrzymania kału wynoszącej ≤ 1 w ciągu 2 tygodni. Wyniki badania nie wykazały różnicy w zakresie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Resolor i placebo z odsetkiem odpowiedzi wynoszącym odpowiednio 17% i 17,8% ($P=0,9002$). Generalnie Resolor był dobrze tolerowany. Odsetek uczestników badania z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku (TEAE) był podobny w grupie otrzymującej Resolor (69,8%) i w grupie otrzymującej placebo (60,7%). W ujęciu ogólnym profil bezpieczeństwa stosowania produktu Resolor u dzieci był taki sam jak u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Prukaloptyd jest szybko wchłaniany; po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 2 mg u zdrowych osób badanych osiąga C_{max} w czasie 2-3 godzin. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi

>90 %. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność prukaloprydu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Prukalopryd ulega intensywnej dystrybucji i jego stała objętość dystrybucji (V_{dss}) wynosi 567 litrów. Około 30% prukaloprydu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm nie jest główną drogą eliminacji prukaloprydu. Metabolizm wątrobowy u ludzi, w warunkach *in vitro*, jest bardzo powolny i wykrywa się jedynie małe ilości metabolitów. W badaniu z zastosowaniem dawki doustnej znakowanego radioaktywnie prukaloprydu u ludzi wykryto małe ilości siedmiu metabolitów w moczu i kale. Najważniejszy pod względem ilościowym metabolit obecny w wydalinach, R107504, stanowił odpowiednio 3,2% i 3,1% dawki w moczu i kale. Inne metabolity, których obecność stwierdzono i określono ilościowo w moczu i kale to R084536 (powstały w wyniku N-dealkilacji), który stanowił 3% dawki oraz produkty hydroksylacji (3% dawki) i N-oksydacji (2% dawki). Niezmieniona substancja czynna odpowiadała 92-94% całkowitej radioaktywności w osoczu. Małe ilości R107504, R084536 oraz R104065 (powstałych w wyniku O-demetylacji) zostały wykryte w osoczu.

Wydalanie

Duża część substancji czynnej wydziela się w postaci niezmienionej (60-65% podanej dawki w moczu i około 5% w kale). Wydzielanie nerkowe niezmienionego prukaloprydu przebiega w procesie biernego przesączania i aktywnego wydzielania. Klirens prukaloprydu w osoczu wynosi średnio 317 ml/min. Okres półtrwania wynosi około 1 dzień. Stan stacjonarny uzyskuje się po 3–4 dniach. Po stosowaniu raz na dobę dawki 2 mg prukaloprydu stałe stężenie w osoczu waha się między wartościami najniższymi i najwyższymi, odpowiednio 2,5 ng/ml i 7 ng/ml. Stopień kumulacji po stosowaniu raz na dobę wynosi od 1,9 do 2,3. Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu są proporcjonalne do dawki w zakresie i poza zakresem terapeutycznym (badane do 20 mg). Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu stosowanego raz na dobę podczas przedłużonego leczenia są niezależne od czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne w populacji

W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji wykryto korelacje pomiędzy całkowitym klirensem prukaloprydu i klirensem kreatyniny, ale nie stwierdzono wpływu wieku, masy ciała, płci lub rasy.

Osoby w podeszłym wieku

Przy stosowaniu raz na dobę dawki w wysokości 1 mg, szczytowe stężenia w osoczu i AUC prukaloprydu u osób w podeszłym wieku były o 26% do 28% wyższe niż u młodych osób dorosłych. Wpływ ten można przypisać słabszej czynności nerek u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek, stężenia prukaloprydu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg były średnio 25% i 51% wyższe u osób z, odpowiednio, łagodnymi (Cl_{CR} 50-79 ml/min) i umiarkowanymi (Cl_{CR} 25-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) stężenia w osoczu były 2,3 razy wyższe niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Eliminacja pozanerkowa stanowi około 35% całkowitej eliminacji leku. W niewielkim badaniu dotyczącym farmakokinetyki, wartości C_{max} oraz AUC prukaloprydu były średnio 10-20% wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 0,03 mg/kg dzieciom w wieku od 4 do 12 lat C_{max} prukaloprydu było porównywalne do C_{max} u osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg, natomiast wartość AUC frakcji niezwiązanej była o 30-40% mniejsza niż po podaniu dawki 2 mg u osób dorosłych. Ekspozycja na frakcję niezwiązaną była zbliżona w całym przedziale wiekowym (4-12 lat). Średni okres półtrwania w populacji pediatrycznej wynosił średnio około 19 godzin (zakres 11,6-26,8 godzin) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W przedłużonych seriach badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, w których szczególny nacisk położono na ocenę parametrów sercowo-naczyniowych, nie wykryto znaczących zmian parametrów hemodynamicznych ani zmian w zapisie czynności serca (QTc) poza niewielkim przyspieszeniem częstości akcji serca i wzrostem ciśnienia tętniczego, obserwowanymi u świń w narkozie po dożylnym podaniu leku, i wzrostem ciśnienia tętniczego u przytomnych psów po podaniu w bolusie dożylnym, czego nie obserwowano ani u uśpionych psów, ani po podaniu doustnym u psów po uzyskaniu zbliżonych stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe/blistry aluminiowe perforowane, podzielne na pojedyncze dawki (z oznaczonymi dniami tygodnia) zawierające 7 tabletek. Każde opakowanie zawiera 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 lub 84 x 1 tabletkę powlekana.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/581/002 (28 tabletek)
EU/1/09/581/004 (7 tabletek)
EU/1/09/581/006 (14 tabletek)
EU/1/09/581/008 (84 tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwiec 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Sanico N.V.
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu odnowienia.

W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Resolor 1 mg tabletki powlekane
prukalopryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
84 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/581/003 (7 tabletek)
EU/1/09/581/005 (14 tabletek)
EU/1/09/581/001 (28 tabletek)
EU/1/09/581/007 (84 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Resolor 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Resolor 2 mg tabletki powlekane
prukalopryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
84 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/581/004 (7 tabletek)
EU/1/09/581/006 (14 tabletek)
EU/1/09/581/002 (28 tabletek)
EU/1/09/581/008 (84 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Resolor 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 1 mg tabletki
prukalopryd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Pon Wt Śr Czw Pt Sob Ndz

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 2 mg tabletki
prukalopryd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Pon Wt Śr Czw Pt Sob Ndz

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Resolor 1 mg tabletki powlekane

Resolor 2 mg tabletki powlekane

Prukalopryd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Resolor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Resolor
3. Jak stosować lek Resolor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Resolor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Resolor i w jakim celu się go stosuje

Resolor zawiera substancję czynną prukalopryd.

Resolor należy do grupy leków zwiększających motorykę przewodu pokarmowego (prokinetyków przewodu pokarmowego). Działa na ścianę mięśniową jelita, pomagając w ten sposób w przywróceniu jego prawidłowej czynności. Lek Resolor stosuje się w leczeniu przewlekłych zaparć u dorosłych, u których stosowanie środków przeczyszczających nie jest wystarczająco skuteczne.

Nie stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Resolor

Kiedy nie stosować leku Resolor

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na prukalopryd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent wymaga dializy nerek,
- jeśli u pacjenta stwierdzono perforację lub zatkanie światła jelita, ciężkie zapalenie przewodu pokarmowego, takie jak choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub toksyczne rozdęcie okrężnicy/odbytnicy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Resolor należy omówić to z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Resolor i poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką chorobę nerek,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężkie schorzenie wątroby,
- jeśli obecnie pacjent wymaga opieki lekarza w związku z ciężką chorobą, taką jak choroba płuc lub serca, choroba układu nerwowego lub choroba psychiczna, nowotwór, AIDS lub zaburzenia hormonalne.

W przypadku bardzo silnej biegunki działanie doustnych leków antykoncepcyjnych może być niewystarczające i zaleca się stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji. Należy zapoznać się z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta dołączonej do stosowanego leku antykoncepcyjnego.

Resolor a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stosowanie leku Resolor z jedzeniem i piciem

Resolor można przyjmować z pokarmem i napojami lub niezależnie od nich, o dowolnej porze dnia.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Resolor nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

- Należy poinformować lekarza, jeżeli kobieta jest w ciąży lub gdy planuje ciążę.
- Kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia lekiem w celu zapobiegnięcia ciąży.
- Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Resolor, powinna poinformować o tym fakcie lekarza.

Prukaloptyd stosowany w okresie karmienia piersią może przenikać do mleka kobiecego. Podczas stosowania leku Resolor nie zaleca się karmienia piersią. Należy porozmawiać o tym fakcie z lekarzem.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Resolor wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jednak czasami lek Resolor może wywoływać zawroty głowy i zmęczenie, w szczególności pierwszego dnia leczenia, co może mieć wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Resolor zawiera laktozę Jeśli w przeszłości u pacjenta rozpoznano nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem leku należy skonsultować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Resolor

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w niniejszej ulotce lub zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Resolor przyjmować codziennie przez okres zalecony przez lekarza.

Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu ponownej oceny stanu zdrowia pacjenta i korzyści wynikających ze stałego leczenia po 4 tygodniach stosowania leku i następnie w regularnych odstępach.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Resolor to jedna tabletka 2 mg na dobę.

U osób w wieku powyżej 65 roku życia lub osób z ciężką chorobą wątroby dawka początkowa wynosi 1 mg raz dziennie, którą lekarz może zwiększyć w razie potrzeby do 2 mg raz na dobę.

W przypadku pacjentów z poważnymi chorobami nerek, lekarz może zalecić przyjmowanie niższej dawki – jednej tabletki 1 mg na dobę.

Zażyte większej niż zalecana dawki leku nie poprawi jego skuteczności.

Lek Resolor jest przeznaczony wyłącznie dla dorosłych i nie powinien być stosowany przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Resolor

Ważne jest, aby stosować się do zaleceń lekarza dotyczących dawkowania. W przypadku zażycia większej liczby tabletek Resolor niż zalecana, może wystąpić biegunka, bóle głowy i/lub nudności. W przypadku wystąpienia biegunki należy pić należycie dużo wody.

Pominięcie zastosowania leku Resolor

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Należy przyjąć kolejną dawkę o normalnej porze.

Przerwanie stosowania leku Resolor

W przypadku przerwania stosowania leku Resolor mogą nawrócić objawy zaparcia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Najwięcej działań niepożądanych występuje na początku leczenia i ustępują one zwykle w ciągu kilku dni od momentu rozpoczęcia stosowania leku.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10): bóle głowy, mdłości, biegunka, bóle brzucha.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10): zmniejszony apetyt, zawroty głowy, wymioty, niestrawność, wzdęcia, nieprawidłowe szmery jelitowe, zmęczenie.

Następujące działania niepożądane zgłaszano niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100): drżenia, mocne bicie serca, krwawienie z odbytu, częstomocz, gorączka oraz złe samopoczucie. W przypadku wystąpienia „mocnego bicia serca” należy poinformować lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Resolor

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Resolor

Substancją czynną leku jest prukalopryd.

Jedna tabletka powlekana leku Resolor 1 mg zawiera 1 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu).

Jedna tabletka powlekana preparatu Resolor 2 mg zawiera 2 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu).

Pozostałe składniki leku to:

laktoza jednowodna (patrz punkt 2), celuloza mikrokryształiczna, krzemionka koloidalna bezwodna, magnez stearynian, hypromeloza, triacetyna, tytanu dwutlenek (E171), makrogol. Tabletki o mocy 2 mg zawierają także żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), indygotynę

Jak wygląda lek Resolor i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Resolor 1 mg są białe lub prawie białe, okrągłe, z oznakowaniem „PRU 1” po jednej stronie.

Tabletki powlekane Resolor 2 mg są różowe, okrągłe, z oznakowaniem „PRU 2” po jednej stronie.

Lek Resolor dostarczany jest w blistrach aluminiowych/blistrach aluminiowych perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze (z oznaczonymi dniami tygodnia) zawierających 7 tabletek. Każde opakowanie zawiera 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 lub 84 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlandia

Wytwórca

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такед България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.