

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Resolor 1 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg prukalopridu (ako sukcinát).

Pomocné látky so známym účinkom: Každá filmom obalená tableta obsahuje 142,5 mg laktózy (ako monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele až sivobiele, okrúhle, bikonvexné tablety s označením „PRU 1“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Resolor je určený na symptomatickú liečbu chronickej obštipácie u dospelých, u ktorých podávanie laxatív nevedlo k dostatočnej úľave.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí: 2 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek cez deň.

V dôsledku špecifického mechanizmu účinku prukalopridu (stimulácia propulzívnej motility) sa neočakáva nárast účinnosti pri zvýšení dennej dávky nad 2 mg.

Ak sa nepreukáže účinok užívania prukalopridu jedenkrát denne po 4 týždňoch, má byť pacient opätovne vyšetrený a prínos pokračujúcej liečby treba zvážiť.

Účinnosť prukalopridu bola stanovená v dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách počas 3 mesiacov. V placebom kontrolovaných štúdiách sa nepreukázala účinnosť po dobe dlhšej ako tri mesiace (pozri časť 5.1). V prípade predĺženej liečby sa má prínos opätovne zhodnotiť v pravidelných intervaloch.

Osobitné populácie

Starší pacienti (> 65 rokov): Začnite s podávaním 1 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2); v prípade potreby je možné dávku zvýšiť na 2 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Dávka pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) je 1 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Pacienti s ťažkou poruchou pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) začínajú dávkou 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa môže v prípade

potreby zvýšiť na 2 mg na zlepšenie účinnosti a ak je dávka 1 mg dobre tolerovaná (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia: Resolor sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Perorálne použitie

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Porucha funkcie obličiek vyžadujúca dialýzu.
- Perforácia čreva alebo obštrukcia v dôsledku štrukturálnej alebo funkčnej poruchy črevnej steny, obštrukčný ileus, závažné zápalové stavy črevného traktu, ako sú Crohnova choroba a ulcerózna kolitída, a toxické megakolon/megarektum.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Renálna exkrécia je hlavnou cestou eliminácie prukalopridu (pozri časť 5.2). U jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča dávka 1 mg (pozri časť 4.2).

Pri predpisovaní Resoloru pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) je potrebná opatrnosť z dôvodu obmedzených údajov u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť Resoloru pri používaní u pacientov so závažným a klinicky nestabilným súbežným ochorením (napr. ochorenie pľúc alebo kardiovaskulárne ochorenie, neurologické alebo psychiatrické poruchy, nádorové ochorenie alebo AIDS a iné poruchy endokrinného systému) neboli stanovené v kontrolovaných klinických skúšaníach. Treba byť opatrný pri predpisovaní Resoloru pacientom s týmito stavmi, obzvlášť pri používaní u pacientov s anamnézou arytmií alebo ischemickej choroby srdca.

V prípade závažnej hnačky sa môže znížiť účinnosť perorálnych kontraceptív a na prevenciu možného zlyhania perorálnych kontraceptív (pozri predpisovú informáciu pre orálne kontraceptíva) sa odporúča dodatočná antikoncepcná metóda.

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie by nemali užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prukaloprid má nízky farmakokinetický interakčný potenciál. Extenzívne sa vylučuje v nezmenenej forme močom (približne 60 % dávky) a *in vitro* metabolizmus je veľmi pomalý.

Prukaloprid neinhibuje špecifické aktivity CYP450 v *in vitro* štúdiách v ľudských pečeneňových mikrozómoch v terapeuticky významných koncentráciách.

Hoci prukaloprid môže byť slabým substrátom pre glykoproteín P (gp-P), nie je inhibítorom gp-P v klinicky významných koncentráciách.

Účinky prukalopridu na farmakokinetiku iných liekov

Počas súbežného podávania prukalopridu sa zistilo zvýšenie plazmatických koncentrácií erytromycínu o 30 %. Mechanizmus tejto interakcie nie je jasný.

Prukaloprid nemal žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku warfarínu, digoxínu, alkoholu, paroxetínu alebo perorálnych kontraceptív.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku prukalopridu

Ketokonazol (200 mg dvakrát denne), účinný inhibitor CYP3A4 a gp-P, zvyšoval systémovú expozíciu prukalopridu približne o 40 %. Tento účinok je príliš malý na to, aby bol klinicky významný. Interakcie podobného významu sa môžu očakávať aj pri iných účinných inhibitoroch gp-P, ako sú verapamil, cyklosporín A a chinidín.

Terapeutické dávky probenecidu, cimetidínu, erytromycínu a paroxetínu neovplyvňovali farmakokinetiku prukalopridu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby prukalopridom používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Skúsenosti s prukalopridom v gravidite sú obmedzené. V priebehu klinických štúdií sa pozorovali prípady spontánnych potratov, avšak v prítomnosti iných rizikových faktorov je ich vzťah k prukalopridu neznámy. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Resolor sa neodporúča užívať v gravidite.

Laktácia

Prukaloprid sa vylučuje do materského mlieka. Avšak pri terapeutických dávkach lieku Resolor sa neočakávajú žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. V dôsledku neprítomnosti údajov od ľudí sa neodporúča užívať liek Resolor v období dojčenia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že neexistuje účinok na fertilitu mužov alebo žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Resolor má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože v klinických štúdiách sa obzvlášť počas prvého dňa liečby vyskytli závraty a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnný bezpečnostný profil

V integrovanej analýze 17 dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom, Resolor bol podaný perorálne približne 3 300 pacientom s chronickou obštipáciou. Z toho viac ako 1 500 pacientov užívalo liek Resolor v odporúčanej dávke 2 mg denne, zatiaľ čo približne 1 360 pacientov bolo liečených prukalopridom v dennej dávke 4 mg. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky spojené s liečbou liekom Resolor 2 mg sú bolesť hlavy (17,8 %) a gastrointestinálne príznaky (bolesť brucha (13,7 %), nauzea (13,7 %) a hnačka (12,0 %)). Nežiaduce účinky sa objavujú hlavne na začiatku liečby a zvyčajne vymiznú po niekoľkých dňoch pokračujúcej liečby. Iné nežiaduce účinky boli hlásené príležitostne. Väčšinou išlo o nežiaduce účinky miernej až strednej intenzity.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v kontrolovaných klinických štúdiách v odporúčanej dávke 2 mg s frekvenciami zodpovedajúcimi účinkom veľmi častým ($\geq 1/10$), častým ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), menej častým ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), zriedkavým ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavým ($< 1/10\,000$) a neznámym (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce

účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú vypočítané na základe integrovanej analýzy 17 dvojito zaslepených klinických štúdií kontrolovaných placebom.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky (Adverse Drug Reactions, ADRs) spojené s užívaním Resoloru		
Trieda orgánových systémov	Kategória výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Nechutenstvo
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Tremor
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka, bolesť brucha
	Časté	Vracanie, dyspepsia, flatulencia, abnormálna peristaltika
	Menej časté	Krvácanie z rekta
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Polakizúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Horúčka, celková nevoľnosť

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Po prvom dni liečby boli najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v podobných frekvenciách (výskyt pri prukalopride a placebe odlišný o nie viac ako 1 %) počas liečby liekom Resolor alebo placebom, s výnimkou nauzey a hnačky, ktoré sa vždy objavovali častejšie pri liečbe liekom Resolor, ale boli menej výrazné (rozdiely vo výskyte medzi Resolorom a placebom boli 1,3 % v prípade nauzey, respektíve 3,4 % v prípade hnačky).

Palpitácie boli hlásené u 0,7 % pacientov užívajúcich placebo, u 0,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 1 mg, u 0,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 2 mg a u 1,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 4 mg. Väčšina pacientov pokračovala v užívaní prukalopridu. Tak ako pri každom novom príznaku, majú pacienti prediskutovať nový začiatok palpitácií so svojím lekárom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov bola liečba prukalopridom dobre znášaná, keď sa podávala v postupne sa zvyšujúcej schéme do 20 mg jedenkrát denne (10-násobok odporúčanej terapeutickú dávky). Predávkovanie môže viesť k príznakom, ktoré sú následkom nadsadenia známych farmakodynamických účinkov prukalopridu a zahŕňajú bolesť hlavy, nauzeu a hnačku. Pri predávkovaní liekom Resolor neexistuje špecifická liečba. V prípade výskytu predávkovania treba

pacienta liečiť symptomaticky a začať podporné opatrenia, tak ako to jeho stav vyžaduje. Nadmerná strata tekutín pri hnačke alebo vracaní môže vyžadovať úpravu elektrolytovej rovnováhy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na zápchu, ATC kód: A06AX05.

Mechanizmus účinku

Prukaloprid je dihydrobenzofuránkarboxamid s gastrointestinálnou prokinetickou aktivitou. Prukaloprid je selektívny agonista serotonínového receptora (5-HT₄) s vysokou afinitou, čo pravdepodobne vysvetľuje jeho prokinetické účinky. Afinita pre iné receptory sa zaznamenala *in vitro* len pri koncentráciách prevyšujúcich jeho afinitu k 5-HT₄ receptoru najmenej 150-násobne. U potkanov vyvolal prukaloprid *in vivo* v dávkach nad 5 mg/kg (pri klinickej expozícii 30 – 70-krát a vyššej) hyperprolaktinému spôsobenú antagonistickým účinkom na D2 receptor.

U psov mení prukaloprid vzory motility hrubého čreva prostredníctvom stimulácie 5-HT₄ receptorov: stimuluje motilitu proximálnej časti hrubého čreva, zosilňuje gastroduodenálnu motilitu a urýchľuje oneskorené vyprázdňovanie žalúdka. Okrem toho prukaloprid vyvoláva veľké migrujúce kontrakcie. Tieto sú rovnaké ako pohyby hrubého čreva u ľudí a predstavujú hlavnú propulzívnu silu pre defekáciu. Účinky pozorované v gastrointestinálnom trakte psov sú citlivé na blokádu selektívnymi antagonistami 5-HT₄ receptora, čo dokazuje, že pozorované účinky sa uplatňujú prostredníctvom selektívneho účinku na 5-HT₄ receptory.

Tieto farmakodynamické účinky prukalopridu boli potvrdené použitím manometrie u ľudí s chronickou obštipáciou v otvorenej, randomizovanej, skríženej štúdií so zaslepeným hodnotiteľom (reader-blinded), skúmajúcej účinok 2 mg prukalopridu a osmotického laxatíva na motilitu hrubého čreva, hodnotenú počtom šíriacich sa kolonických kontrakcií vysokej amplitúdy (high-amplitude propagating contractions, HAPC, tiež známe ako veľké migrujúce kontrakcie). V porovnaní s liečbou obštipácie osmotickým účinkom, prokinetická stimulácia prukalopridom zvýšila motilitu hrubého čreva meranú počtom HAPC počas prvých 12 hodín po užití skúmaného lieku. Klinický význam alebo prínos tohto mechanizmu účinku v porovnaní s inými laxatívami nebol skúmaný.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Populácia dospelých

Účinnosť Resoloru bola stanovená v troch multicentrických randomizovaných, dvojito zaslepených, 12-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách u jedincov s chronickou obštipáciou (n=1 279 užívajúcich Resolor, z toho 1 124 žien a 155 mužov). Dávky Resoloru skúmané v každej z týchto troch štúdií zahŕňali 2 mg a 4 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľom pre zhodnotenie účinnosti bol podiel (%) jedincov, u ktorých sa dosiahla normalizácia črevných pohybov definovaná ako priemer troch alebo viacerých spontánných úplných črevných pohybov (SCBM) za týždeň v priebehu 12-týždňového liečebného obdobia.

Podiel pacientov ženského pohlavia, u ktorých laxatíva nevyvolali adekvátne uvoľnenie, liečených odporúčanou dávkou 2 mg Resoloru (n = 458), ktorí dosiahli priemer ≥ 3 SCBM za týždeň, bol 31,0 % (4. týždeň) a 24,7 % (12. týždeň) oproti 8,6 % (4. týždeň) a 9,2 % (12. týždeň) pri placebe. Klinicky významné zlepšenie ≥ 1 SCBM za týždeň, najdôležitejší sekundárny cieľ účinnosti, sa dosiahlo u 51,0 % (4. týždeň) a 44,2 % (12. týždeň) pacientov liečených 2 mg Resoloru v porovnaní s 21,7 % (4. týždeň) a 22,6 % (12. týždeň) pacientov užívajúcich placebo.

Účinok Resoloru na spontánne črevné pohyby (spontaneous bowel movements - SBM) sa tiež preukázal ako štatisticky nadradený voči placebo pre podiel pacientov, ktorí mali zvýšenie o ≥ 1 SBM/týždeň v priebehu 12-týždňového liečebného obdobia. V 12. týždni malo 68,3 % pacientov

liečených 2 mg Resoloru priemerné zvýšenie o ≥ 1 SBM/týždeň oproti 37,0 % pacientov s placebom ($p < 0,001$ oproti placebo).

Vo všetkých troch štúdiách viedla liečba Resolorom tiež k významnému zlepšeniu potvrdeného a pre ochorenie špecifického súboru miery príznakov (PAC-SYM) zahŕňajúceho abdominálne (nadúvanie, ťažkosti, bolesť a krče), rektálne príznaky (bolestivé črevné pohyby, pálenie, krvácanie/trhliny) a príznaky spojené so stolicou (neúplné črevné pohyby, planý poplach, napínanie, príliš tvrdá, príliš malé množstvo), určené v 4. týždni a v 12. týždni. V 4. týždni bol podiel pacientov so zlepšením o ≥ 1 oproti východiskovej hodnote PAC-SYM podškoľ abdominálnych, rektálnych príznakov a príznakov spojených so stolicou 41,3 %, 41,6 % a 31,3 % v uvedenom poradí u pacientov liečených 2 mg Resoloru v porovnaní s 26,9 %, 24,4 % a 22,9 % u pacientov s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v 12. týždni: 43,4 %, 42,9 % a 31,7 % v uvedenom poradí u pacientov liečených 2 mg Resoloru oproti 26,9 %, 27,2 % a 23,4 % u pacientov s placebom ($p < 0,001$ oproti placebo).

Významný prínos, pokiaľ ide o viaceré body miery kvality života, ako miera spokojnosti s liečbou a črevnými návykmi, fyzikálne a psychosociálne nepohodlie, obavy a znepokojenie, sa tiež pozoroval v prípade oboch časových bodov hodnotenia v 4. a 12. týždni. V 4. týždni bol podiel pacientov so zlepšením o ≥ 1 oproti východiskovej hodnote podškoľy spokojnosti s kvalitou života súvisiacou so zápchou podľa hodnotenia pacienta (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale - PAC-QOL) 47,7 % u pacientov liečených 2 mg Resoloru v porovnaní s 20,2 % u pacientov s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v 12. týždni: 46,9 % u pacientov liečených 2 mg Resoloru oproti 19,0 % u pacientov s placebom ($p < 0,001$ oproti placebo).

Okrem toho bola účinnosť, bezpečnosť a tolerancia Resoloru u pacientov mužského pohlavia s chronickou obštipáciou hodnotená v 12-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom (N=370). Primárny koncový bod štúdie bol splnený: štatisticky významne vyššie percento jedincov v skupine Resoloru (37,9 %) malo v priemere ≥ 3 SCBM/týždeň v porovnaní s jedincami v liečebnej skupine placebo (17,7 %) ($p < 0,0001$) počas 12-týždňového liečebného obdobia s dvojítm zaslepením. Bezpečnostný profil Resoloru bol v súlade s tým, ktorý sa pozoroval u pacientov ženského pohlavia.

Dlhodobá štúdia

Účinnosť a bezpečnosť Resoloru u pacientov (vo veku ≥ 18 rokov alebo starších) s chronickou zápchou boli hodnotené v 24-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom (N=361). Medzi liečebnými skupinami Resoloru (25,1%) a placebo (20,7%) nebol štatisticky rozdielny ($p=0,367$) podiel pacientov s priemernou týždennou frekvenciou spontánnych úplných vyprázdňovaní čriev črevných pohybov (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM) ≥ 3 na týždeň (t.j. reagujúci pacienti) počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej liečebnej fázy. Rozdiel medzi liečebnými skupinami v priemernej týždennnej frekvencii ≥ 3 SCBM na týždeň nebol štatisticky významný v období od 1. do 12. týždňa, čo nie je v súlade s 5 inými multicentrickými, randomizovanými, dvojito zaslepenými, 12-týždňovými štúdiami kontrolovanými placebom, ktoré preukázali účinnosť u dospelých pacientov v tomto časovom medzníku. Táto štúdia sa preto považuje za nepresvedčivú z hľadiska účinnosti. Avšak, celkový súbor údajov, vrátane iných dvojito zaslepených 12-týždňových štúdií kontrolovaných placebom, podporujú účinnosť Resoloru. Bezpečnostný profil Resoloru v tejto 24-týždňovej štúdií bol v súlade s tým, ktorý bol zistený v predchádzajúcich 12-týždňových štúdiách.

Ukázalo sa, že Resolor nespôsobuje rebound fenomén ani nevyvoláva závislosť.

Štúdia QT

Uskutočnila sa dôkladná QT štúdia na vyhodnotenie účinkov Resoloru na QT interval v terapeutickej dávke (2 mg) a v dávke prevyšujúcej terapeutické dávky (10 mg) v porovnaní s účinkami placebo a pozitívnej kontroly. Na základe priemerných meraní QT intervalu a prehľadnej analýzy sa v tejto štúdií nedokázali významné rozdiely medzi Resolorom a placebom v ktorejkoľvek dávke. Toto potvrdilo výsledky dvoch placebom kontrolovaných QT štúdií. V dvojito-zaslepených klinických štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov týkajúcich sa QT intervalu a komorových arytmií nízky a porovnateľný s placebom.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť Resoloru u pediatrickej populácie (vo veku 6 mesiacov až 18 rokov) s funkčnou zápchou boli skúmané v 8-týždňovom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní (N=213), po ktorom nasledovala 16-týždňová, otvorená, komparátorom kontrolovaná (polyetylén glykol 4000) štúdia, v trvaní maximálne 24 týždňov (N=197). Úvodná podávaná dávka bola 0,04 mg/kg/deň titrovaná medzi 0,02 a 0,06 mg/kg/deň (na maximum 2 mg denne) u detí s hmotnosťou ≤ 50 kg, podaná vo forme perorálneho roztoku Resoloru alebo príslušného placeba. Deti s hmotnosťou > 50 kg dostávali dávku 2 mg/deň vo forme tabliet s obsahom Resoloru alebo príslušného placeba.

Odpoveď na liečbu bola definovaná ako výskyt v priemere ≥ 3 spontánnych defekácií (spontaneous bowel movements, SBM) na týždeň a priemerný počet epizód fekálnej inkontinencie ≤ 1 na 2 týždne. Výsledky štúdie nepreukázali žiadny rozdiel v účinnosti medzi Resolorom alebo placebom s mierou odpovedí 17 % a 17,8 % ($P=0,9002$). Resolor bol vo všeobecnosti veľmi dobre znášaný. Výskyt účastníkov s minimálne 1 nežiaducou udalosťou súvisiacou s liečbou (TEAE) bol podobný v skupine liečenej Resolorom (69,8 %) a v skupine, ktorej bolo podávané placebo (60,7 %). Bezpečnostný profil Resoloru bol celkovo rovnaký u detí aj u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Prukaloprid sa rýchlo vstrebáva; po jednej perorálnej dávke 2 mg sa C_{max} dosiahol v priebehu 2 – 3 hodín. Absolútna biologická dostupnosť pri perorálnom podaní je > 90 %. Súčasný príjem jedla neovplyvňuje biologickú dostupnosť prukalopridu pri perorálnom podaní.

Distribúcia

Prukaloprid má značnú distribúciu a vykazuje distribučný objem (V_{dss}) 567 litrov v ustálenom stave. Väzba prukalopridu na plazmatické bielkoviny je okolo 30 %.

Biotransformácia

Metabolizmus nie je hlavnou cestou eliminácie prukalopridu. Metabolizmus v ľudskej pečeni je *in vitro* veľmi pomalý a objavujú sa len malé množstvá metabolitov. V štúdií s perorálnou dávkou rádioaktívne značeného prukalopridu u ľudí sa získali z moču a stolice malé množstvá siedmich metabolitov. Kvantitatívne najvýznamnejší metabolit v exkrementoch, R107504, ktorý predstavoval 3,2 % v moči a 3,1 % dávky v stolici. Iné metabolity identifikované a kvantifikované v moči a stolici boli R084536 (utvorené N-dealkyláciou), ktoré predstavovali 3 % dávky, a produkty hydroxylácie (3 % dávky) a N-oxidácie (2 % dávky). Nezmenené liečivo predstavovalo približne 92-94 % z celkovej rádioaktivity v plazme. R107504, R084536 a R104065 (utvorený O-demetyláciou) boli identifikované ako druhoradé metabolity v plazme.

Eliminácia

Veľká časť liečiva sa vylučuje v nezmenenej forme (60-65 % podanej dávky močom a okolo 5 % stolicou). Renálna exkrécia nezmeneného prukalopridu zahŕňa pasívnu filtráciu aj aktívnu sekréciu. Plazmatický klírens prukalopridu je priemerne 317 ml/min. Konečný polčas je približne jeden deň. Ustálený stav sa dosiahne v priebehu troch až štyroch dní. Pri liečbe prukalopridom v dávke 2 mg jedenkrát denne kolíšu plazmatické koncentrácie medzi najnižšími a vrcholovými hodnotami 2,5 a 7 ng/ml v uvedenom poradí. Akumulačný pomer pri dávke jedenkrát denne sa pohyboval od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukalopridu je úmerná dávke v rámci a za terapeutickým rozsahom (testované do 20 mg). Prukaloprid vykazuje časovo závislú farmakokinetiku počas predĺženej liečby.

Osobité populácie

Populačná farmakokinetika

Analýza populačnej farmakokinetiky ukázala, že zreteľný celkový klírens prukalopridu bol vo vzájomnom vzťahu s klírensom kreatinínu, ale vek, telesná hmotnosť, pohlavie alebo rasa nemali žiadny vplyv.

Starší pacienti

Po podaní dávky 1 mg jedenkrát denne boli vrcholové plazmatické koncentrácie a AUC prukalopridu u starších pacientov o 26 % až 28 % vyššie ako u mladých dospelých. Tento účinok možno pripísať zníženej funkcii obličiek u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek boli plazmatické koncentrácie prukalopridu po podaní jednej dávky 2 mg v priemere o 25 % a 51 % vyššie u jedincov s miernou (Cl_{CR} 50 – 79 ml/min) až stredne ťažkou (Cl_{CR} 25 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) boli plazmatické koncentrácie 2,3-krát vyššie ako hladiny u zdravých jedincov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Non-renálna eliminácia predstavuje asi 35 % celkovej eliminácie. V malej farmakokinetickej štúdií boli C_{max} a AUC prukalopridu v priemere o 10-20 % vyššie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Rozsiahla séria štúdií farmakológie bezpečnosti s osobitným dôrazom na kardiovaskulárne parametre nepreukázala žiadne významné zmeny hemodynamických a z EKG odvodených parametrov (QTc) s výnimkou mierneho nárastu srdcovej frekvencie a krvného tlaku pozorovaných u prasiat v anestéze po intravenóznom podaní a nárastu krvného tlaku u psov pri vedomí po intravenóznom podaní bolusu, ktorý sa nepozoroval u psov v anestéze ani po perorálnom podaní u psov dosahujúcich podobné plazmatické hladiny. Štúdia subkutánnej neonatálnej/juvenilnej toxicity, vykonaná u potkanov vo veku 7-55 dní, preukázala hladinu bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) 10 mg/kg/deň. Pomery expozície AUC_{0-24h} pri NOAEL v porovnaní s deťmi (v dávke približne 0,04 mg/kg denne) sa pohybovali v rozsahu 21 a 71, čo predstavuje dostatočné bezpečnostné ohraničenie pre klinickú dávku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal tablety

Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Triacetín
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/hliníkové dierkované blistre s jednotkovou dávkou (kalendárne označené) obsahujúce 7 tabliet. Každé balenie obsahuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 alebo 84 x 1 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. jún 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Resolor 2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg prukalopridu (ako sukcinát).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 156,75 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružové, bikonvexné tablety s označením „PRU 2“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Resolor je určený na symptomatickú liečbu chronickej obštipácie u dospelých, u ktorých podávanie laxatív nevedlo k dostatočnej úľave.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí: 2 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek cez deň.

V dôsledku špecifického mechanizmu účinku prukalopridu (stimulácia propulzívnej motility) sa neočakáva nárast účinnosti pri zvýšení dennej dávky nad 2 mg.

Ak sa nepreukáže účinok užívania prukalopridu jedenkrát denne po 4 týždňoch, má byť pacient opätovne vyšetrený a prínos pokračujúcej liečby treba zvážiť.

Účinnosť prukalopridu bola stanovená v dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách počas 3 mesiacov. V placebom kontrolovaných štúdiách sa nepreukázala účinnosť po dobe dlhšej ako tri mesiace (pozri časť 5.1). V prípade predĺženej liečby sa má prínos opätovne zhodnotiť v pravidelných intervaloch.

Osobitné populácie

Starší pacienti (> 65 rokov): Začnite s podávaním 1 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2); v prípade potreby je možné dávku zvýšiť na 2 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek: Dávka pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) je 1 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie pečene: Pacienti s ťažkou poruchou pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) začínajú dávkou 1 mg jedenkrát denne, ktorá sa môže v prípade

potreby zvýšiť na 2 mg na zlepšenie účinnosti a ak je dávka 1 mg dobre tolerovaná (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia: Resolor sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 5.1).

Spôsob podania

Perorálne použitie

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Porucha funkcie obličiek vyžadujúca dialýzu.
- Perforácia čreva alebo obštrukcia v dôsledku štrukturálnej alebo funkčnej poruchy črevnej steny, obštrukčný ileus, závažné zápalové stavy črevného traktu, ako sú Crohnova choroba a ulcerózna kolitída, a toxické megakolon/megarektum.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Renálna exkrécia je hlavnou cestou eliminácie prukalopridu (pozri časť 5.2). U jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča dávka 1 mg (pozri časť 4.2).

Pri predpisovaní Resoloru pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) je potrebná opatrnosť z dôvodu obmedzených údajov u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť Resoloru pri používaní u pacientov so závažným a klinicky nestabilným súbežným ochorením (napr. ochorenie pľúc alebo kardiovaskulárne ochorenie, neurologické alebo psychiatrické poruchy, nádorové ochorenie alebo AIDS a iné poruchy endokrinného systému) neboli stanovené v kontrolovaných klinických skúšaní. Treba byť opatrný pri predpisovaní Resoloru pacientom s týmito stavmi, obzvlášť pri používaní u pacientov s anamnézou arytmií alebo ischemickej choroby srdca.

V prípade závažnej hnačky sa môže znížiť účinnosť perorálnych kontraceptív a na prevenciu možného zlyhania perorálnych kontraceptív (pozri predpisovú informáciu pre orálne kontraceptíva) sa odporúča dodatočná antikoncepcná metóda.

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie by nemali užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prukaloprid má nízky farmakokinetický interakčný potenciál. Extenzívne sa vylučuje v nezmenenej forme močom (približne 60 % dávky) a *in vitro* metabolizmus je veľmi pomalý.

Prukaloprid neinhibuje špecifické aktivity CYP450 v *in vitro* štúdiách v ľudských pečenejých mikrozómoch v terapeuticky významných koncentráciách.

Hoci prukaloprid môže byť slabým substrátom pre glykoproteín P (gp-P), nie je inhibítorom gp-P v klinicky významných koncentráciách.

Účinky prukalopridu na farmakokinetiku iných liekov

Počas súbežného podávania prukalopridu sa zistilo zvýšenie plazmatických koncentrácií erytromycínu o 30 %. Mechanizmus tejto interakcie nie je jasný.

Prukaloprid nemal žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku warfarínu, digoxínu, alkoholu, paroxetínu alebo perorálnych kontraceptív.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku prukalopridu

Ketokonazol (200 mg dvakrát denne), účinný inhibitor CYP3A4 a gp-P, zvyšoval systémovú expozíciu prukalopridu približne o 40 %. Tento účinok je príliš malý na to, aby bol klinicky významný. Interakcie podobného významu sa môžu očakávať aj pri iných účinných inhibitoroch gp-P, ako sú verapamil, cyklosporín A a chinidín.

Terapeutické dávky probenecidu, cimetidínu, erytromycínu a paroxetínu neovplyvňovali farmakokinetiku prukalopridu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby prukalopridom používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Skúsenosti s prukalopridom v gravidite sú obmedzené. V priebehu klinických štúdií sa pozorovali prípady spontánnych potratov, avšak v prítomnosti iných rizikových faktorov je ich vzťah k prukalopridu neznámy. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Resolor sa neodporúča užívať v gravidite. Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby prukalopridom používať účinnú antikoncepciu.

Laktácia

Prukaloprid sa vylučuje do materského mlieka. Avšak pri terapeutických dávkach lieku Resolor sa neočakávajú žiadne účinky na dojčených novorodencov/dojčatá. V dôsledku neprítomnosti údajov od ľudí sa neodporúča užívať liek Resolor v období dojčenia.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že neexistuje účinok na fertilitu mužov alebo žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Resolor má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože v klinických štúdiách sa obzvlášť počas prvého dňa liečby vyskytli závraty a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnný bezpečnostný profil

V integrovanej analýze 17 dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom, Resolor bol podávaný perorálne približne 3 300 pacientom s chronickou obštipáciou. Z toho viac ako 1 500 pacientov užívalo liek Resolor v odporúčanej dávke 2 mg denne, zatiaľ čo približne 1 360 pacientov bolo liečených prukalopridom v dennej dávke 4 mg. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky spojené s liečbou liekom Resolor 2 mg sú bolesť hlavy (17,8 %) a gastrointestinálne príznaky (bolesť brucha (13,7 %), nauzea (13,7 %) a hnačka (12,0 %)). Nežiaduce účinky sa objavujú hlavne na začiatku liečby a zvyčajne vymiznú po niekoľkých dňoch pokračujúcej liečby. Iné nežiaduce účinky boli hlásené príležitostne. Väčšinou išlo o nežiaduce účinky miernej až strednej intenzity.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené v kontrolovaných klinických štúdiách v odporúčanej dávke 2 mg s frekvenciami zodpovedajúcimi účinkom veľmi častým ($\geq 1/10$), častým ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

menej častým ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), zriedkavým ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavým ($< 1/10\ 000$) a neznámym (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú vypočítané na základe integrovanej analýzy 17 dvojito zaslepených klinických štúdií kontrolovaných placebom.

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky (Adverse Drug Reactions, ADRs) spojené s užívaním Resoloru

Trieda orgánových systémov	Kategória výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Nechutenstvo
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
	Menej časté	Tremor
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka, bolesť brucha
	Časté	Vracanie, dyspepsia, flatulencia, abnormálna peristaltika
	Menej časté	Krvácanie z rekta
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Polakizúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
	Menej časté	Horúčka, nevoľnosť

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Po prvom dni liečby boli najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v podobných frekvenciách (výskyt pri prukalopride a placebe odlišný o nie viac ako 1 %) počas liečby liekom Resolor alebo placebom, s výnimkou nauzey a hnačky, ktoré sa vždy objavovali častejšie pri liečbe liekom Resolor, ale boli menej výrazné (rozdiely vo výskyte medzi Resolorom a placebom boli 1,3 % v prípade nauzey, respektíve 3,4 % v prípade hnačky).

Palpitácie boli hlásené u 0,7 % pacientov užívajúcich placebo, u 0,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 1 mg, u 0,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 2 mg a u 1,9 % pacientov užívajúcich prukaloprid v dávke 4 mg. Väčšina pacientov pokračovala v užívaní prukalopridu. Tak ako pri každom novom príznaku, majú pacienti prediskutovať nový začiatok palpitácií so svojím lekárom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov bola liečba prukalopridom dobre znášaná, keď sa podávala v postupne sa zvyšujúcej schéme do 20 mg jedenkrát denne (10-násobok odporúčanej terapeutickú dávku). Predávkovanie môže viesť k príznakom, ktoré sú následkom nadsadenia známych

farmakodynamických účinkov prukalopridu a zahŕňajú bolesť hlavy, nauzeu a hnačku. Pri predávkovaní liekom Resolor neexistuje špecifická liečba. V prípade výskytu predávkovania treba pacienta liečiť symptomaticky a začať podporné opatrenia, tak ako to jeho stav vyžaduje. Nadmerná strata tekutín pri hnačke alebo vracaní môže vyžadovať úpravu elektrolytovej rovnováhy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na zápchu, ATC kód: A06AX05.

Mechanizmus účinku

Prukaloprid je dihydrobenzofuránkarboxamid s gastrointestinálnou prokinetickou aktivitou. Prukaloprid je selektívny agonista serotonínového receptora (5-HT₄) s vysokou afinitou, čo pravdepodobne vysvetľuje jeho prokinetické účinky. Afinita pre iné receptory sa zaznamenala *in vitro* len pri koncentráciách prevyšujúcich jeho afinitu k 5-HT₄ receptoru najmenej 150-násobne. U potkanov vyvolal prukaloprid *in vivo* v dávkach nad 5 mg/kg (pri klinickej expozícii 30 – 70-krát a vyššej) hyperprolaktinému spôsobenú antagonistickým účinkom na D2 receptor.

U psov mení prukaloprid vzory motility hrubého čreva prostredníctvom stimulácie 5-HT₄ receptorov: stimuluje motilitu proximálnej časti hrubého čreva, zosilňuje gastroduodenálnu motilitu a urýchľuje oneskorené vyprázdňovanie žalúdka. Okrem toho prukaloprid vyvoláva veľké migrujúce kontrakcie. Tieto sú rovnaké ako pohyby hrubého čreva u ľudí a predstavujú hlavnú propulzívnu silu pre defekáciu. Účinky pozorované v gastrointestinálnom trakte psov sú citlivé na blokádu selektívnymi antagonistami 5-HT₄ receptora, čo dokazuje, že pozorované účinky sa uplatňujú prostredníctvom selektívneho účinku na 5-HT₄ receptory.

Tieto farmakodynamické účinky prukalopridu boli potvrdené použitím manometrie u ľudí s chronickou obštipáciou v otvorenej, randomizovanej, skríženej štúdií so zaslepeným hodnotiteľom (reader-blinded), skúmajúcej účinok 2 mg prukalopridu a osmotického laxatíva na motilitu hrubého čreva, hodnotenú počtom šíriacich sa kolonických kontrakcií vysokej amplitúdy (high-amplitude propagating contractions, HAPC, tiež známe ako veľké migrujúce kontrakcie). V porovnaní s liečbou obštipácie osmotickým účinkom, prokinetická stimulácia prukalopridom zvýšila motilitu hrubého čreva meranú počtom HAPC počas prvých 12 hodín po užití skúmaného lieku. Klinický význam alebo prínos tohto mechanizmu účinku v porovnaní s inými laxatívami nebol skúmaný.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Populácia dospelých

Účinnosť Resoloru bola stanovená v troch multicentrických randomizovaných, dvojito zaslepených, 12-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách u jedincov s chronickou obštipáciou (n=1 279 užívajúcich Resolor, z toho 1 124 žien a 155 mužov). Dávky Resoloru skúmané v každej z týchto troch štúdií zahŕňali 2 mg a 4 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľom pre zhodnotenie účinnosti bol podiel (%) jedincov, u ktorých sa dosiahla normalizácia črevných pohybov definovaná ako priemer troch alebo viacerých spontánnych úplných črevných pohybov (SCBM) za týždeň v priebehu 12-týždňového liečebného obdobia.

Podiel pacientov ženského pohlavia, u ktorých laxatíva nevyvolali adekvátne uvoľnenie, liečených odporúčanou dávkou 2 mg Resoloru (n = 458), ktorí dosiahli priemer ≥ 3 SCBM za týždeň, bol 31,0 % (4. týždeň) a 24,7 % (12. týždeň) oproti 8,6 % (4. týždeň) a 9,2 % (12. týždeň) pri placebe. Klinicky významné zlepšenie ≥ 1 SCBM za týždeň, najdôležitejší sekundárny cieľ účinnosti, sa dosiahlo u 51,0 % (4. týždeň) a 44,2 % (12. týždeň) pacientov liečených 2 mg Resoloru v porovnaní s 21,7 % (4. týždeň) a 22,6 % (12. týždeň) pacientov užívajúcich placebo.

Účinnosť Resoloru na spontánne črevné pohyby (spontaneous bowel movements - SBM) sa tiež preukázal ako štatisticky nadradený voči placebo pre podiel pacientov, ktorí mali zvýšenie o

≥ 1 SBM/týždeň v priebehu 12-týždňového liečebného obdobia. V 12. týždni malo 68,3 % pacientov liečených 2 mg Resoloru priemerné zvýšenie o ≥ 1 SBM/týždeň oproti 37,0 % pacientov s placebom ($p < 0,001$ oproti placebo).

Vo všetkých troch štúdiách viedla liečba Resolorom tiež k významnému zlepšeniu potvrdeného a pre ochorenie špecifického súboru miery príznakov (PAC-SYM) zahŕňajúceho abdominálne (nadúvanie, ťažkosti, bolesť a krče), rektálne príznaky (bolestivé črevné pohyby, pálenie, krvácanie/trhliny) a príznaky spojené so stolicou (neúplné črevné pohyby, planý poplach, napínanie, príliš tvrdá, príliš malé množstvo), určené v 4. týždni a v 12. týždni. V 4. týždni bol podiel pacientov so zlepšením o ≥ 1 oproti východiskovej hodnote PAC-SYM podškál abdominálnych, rektálnych príznakov a príznakov spojených so stolicou 41,3 %, 41,6 % a 31,3 % v uvedenom poradí u pacientov liečených 2 mg Resoloru v porovnaní s 26,9 %, 24,4 % a 22,9 % u pacientov s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v 12. týždni: 43,4 %, 42,9 % a 31,7 % v uvedenom poradí u pacientov liečených 2 mg Resoloru oproti 26,9 %, 27,2 % a 23,4 % u pacientov s placebom ($p < 0,001$ oproti placebo).

Významný prínos, pokiaľ ide o viaceré body miery kvality života, ako miera spokojnosti s liečbou a črevnými návykmi, fyzikálne a psychosociálne nepohodlie, obavy a znepokojenie, sa tiež pozoroval v prípade oboch časových bodov hodnotenia v 4. a 12. týždni. V 4. týždni bol podiel pacientov so zlepšením o ≥ 1 oproti východiskovej hodnote podškály spokojnosti s kvalitou života súvisiacou so zápchou podľa hodnotenia pacienta (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale - PAC-QOL) 47,7 % u pacientov liečených 2 mg Resoloru v porovnaní s 20,2 % u pacientov s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v 12. týždni: 46,9 % u pacientov liečených 2 mg Resoloru oproti 19,0 % u pacientov s placebom ($p < 0,001$ oproti placebo).

Okrem toho bola účinnosť, bezpečnosť a tolerancia Resoloru u pacientov mužského pohlavia s chronickou obštipáciou hodnotená v 12-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom (N=370). Primárny koncový bod štúdie bol splnený: štatisticky významne vyššie percento jedincov v skupine Resoloru (37,9 %) malo v priemere ≥ 3 SCBM/týždeň v porovnaní s jedincami v liečebnej skupine placebo (17,7 %) ($p < 0,0001$) počas 12-týždňového liečebného obdobia s dvojito zaslepením. Bezpečnostný profil Resoloru bol v súlade s tým, ktorý sa pozoroval u pacientov ženského pohlavia.

Dlhodobá štúdia

Účinnosť a bezpečnosť Resoloru u pacientov (vo veku ≥ 18 rokov alebo starších) s chronickou zápchou boli hodnotené v 24-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií kontrolovanej placebom (N=361). Medzi liečebnými skupinami Resoloru (25,1%) a placebo (20,7%) nebol štatisticky rozdielny ($p=0,367$) podiel pacientov s priemernou týždennou frekvenciou spontánnych úplných vyprázdňovaní čriev črevných pohybov (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM) ≥ 3 na týždeň (t.j. reagujúci pacienti) počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej liečebnej fázy. Rozdiel medzi liečebnými skupinami v priemernej týždennej frekvencii ≥ 3 SCBM na týždeň nebol štatisticky významný v období od 1. do 12. týždňa, čo nie je v súlade s 5 inými multicentrickými, randomizovanými, dvojito zaslepenými, 12-týždňovými štúdiami kontrolovanými placebom, ktoré preukázali účinnosť u dospelých pacientov v tomto časovom medzníku. Táto štúdia sa preto považuje za nepresvedčivú z hľadiska účinnosti. Avšak, celkový súbor údajov, vrátane iných dvojito zaslepených 12-týždňových štúdií kontrolovaných placebom, podporujú účinnosť Resoloru. Bezpečnostný profil Resoloru v tejto 24-týždňovej štúdií bol v súlade s tým, ktorý bol zistený v predchádzajúcich 12-týždňových štúdiách.

Ukázalo sa, že Resolor nespôsobuje rebound fenomén ani nevyvoláva závislosť.

Štúdia QT

Uskutočnila sa dôkladná QT štúdia na vyhodnotenie účinkov Resoloru na QT interval v terapeutickej dávke (2 mg) a v dávke prevyšujúcej terapeutické dávky (10 mg) v porovnaní s účinkami placebo a pozitívnej kontroly. Na základe priemerných meraní QT intervalu a prehľadnej analýzy sa v tejto štúdií nedokázali významné rozdiely medzi Resolorom a placebom v ktorejkoľvek dávke. Toto potvrdilo výsledky dvoch placebom kontrolovaných QT štúdií. V dvojito-zaslepených klinických

štúdiách bol výskyt nežiaducich účinkov týkajúcich sa QT intervalu a komorových arytmií nízky a porovnateľný s placebom.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť Resoloru u pediatrickej populácie (vo veku 6 mesiacov až 18 rokov) s funkčnou zápchou boli skúmané v 8-týždňovom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní (N=213), po ktorom nasledovala 16-týždňová, otvorená, komparátorom kontrolovaná (polyetylén glykol 4000) štúdia, v trvaní maximálne 24 týždňov (N=197). Úvodná podávaná dávka bola 0,04 mg/kg/deň titrovaná medzi 0,02 a 0,06 mg/kg/deň (na maximum 2 mg denne) u detí s hmotnosťou ≤ 50 kg podaná vo forme perorálneho roztoku Resoloru alebo príslušného placeba. Deti s hmotnosťou > 50 kg dostávali dávku 2 mg/deň vo forme tabliet s obsahom Resoloru alebo príslušného placeba.

Odpoveď na liečbu bola definovaná ako výskyt v priemere ≥ 3 spontánnych črevných pohybov (spontaneous bowel movements, SBM) na týždeň a priemerný počet epizód fekálnej inkontinencie ≤ 1 na 2 týždne. Výsledky štúdie nepreukázali žiadny rozdiel v účinnosti medzi Resolorom alebo placebom s mierou odpovedí 17 % a 17,8 % ($P=0,9002$). Resolor bol vo všeobecnosti veľmi dobre znášaný. Výskyt účastníkov s minimálne 1 nežiaducou udalosťou súvisiacou s liečbou (TEAE) bol podobný v skupine liečenej Resolorom (69,8 %) a v skupine, ktorej bolo podávané placebo (60,7 %). Bezpečnostný profil Resoloru bol celkovo rovnaký u detí aj u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Prukaloprid sa rýchlo vstrebáva; po jednej perorálnej dávke 2 mg sa C_{max} dosiahlo v priebehu 2 – 3 hodín. Absolútna biologická dostupnosť pri perorálnom podaní je > 90 %. Súčasný príjem jedla neovplyvňuje biologickú dostupnosť prukalopridu pri perorálnom podaní.

Distribúcia

Prukaloprid má značnú distribúciu a vykazuje distribučný objem ($V_{d,ss}$) 567 litrov v ustálenom stave. Väzba prukalopridu na plazmatické bielkoviny je okolo 30 %.

Biotransformácia

Metabolizmus nie je hlavnou cestou eliminácie prukalopridu. Metabolizmus v ľudskej pečeni je *in vitro* veľmi pomalý a objavujú sa len malé množstvá metabolitov. V štúdií s perorálnou dávkou rádioaktívne značeného prukalopridu u ľudí sa získali z moču a stolice malé množstvá siedmich metabolitov. Kvantitatívne najvýznamnejší metabolit v exkrementoch, R107504, ktorý predstavoval 3,2 % v moči a 3,1 % dávky v stolici. Iné metabolity identifikované a kvantifikované v moči a stolici boli R084536 (utvorené N-dealkyláciou), ktoré predstavovali 3 % dávky, a produkty hydroxylácie (3 % dávky) a N-oxidácie (2 % dávky). Nezmenené liečivo predstavovalo približne 92-94 % z celkovej rádioaktivity v plazme. R107504, R084536 a R104065 (utvorený O-demetyláciou) boli identifikované ako druhoradé metabolity v plazme.

Eliminácia

Veľká časť liečiva sa vylučuje v nezmenenej forme (60-65 % podanej dávky močom a okolo 5 % stolicou). Renálna exkrécia nezmeneného prukalopridu zahŕňa pasívnu filtráciu aj aktívnu sekréciu. Plazmatický klírens prukalopridu je priemerne 317 ml/min. Konečný polčas je približne jeden deň. Ustálený stav sa dosiahne v priebehu troch až štyroch dní. Pri liečbe prukalopridom v dávke 2 mg jedenkrát denne kolíšu plazmatické koncentrácie medzi najnižšími a vrcholovými hodnotami 2,5 a 7 ng/ml v uvedenom poradí. Akumulačný pomer pri dávke jedenkrát denne sa pohyboval od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukalopridu je úmerná dávke v rámci a za terapeutickým rozsahom (testované do 20 mg). Prukaloprid vykazuje časovo závislú farmakokinetiku počas predĺženej liečby.

Osobité populácie

Populačná farmakokinetika

Analýza populačnej farmakokinetiky ukázala, že zreteľný celkový klírens prukalopridu bol vo vzájomnom vzťahu s klírensom kreatinínu, ale vek, telesná hmotnosť, pohlavie alebo rasa nemali žiadny vplyv.

Starší pacienti

Po podaní dávky 1 mg jedenkrát denne boli vrcholové plazmatické koncentrácie a AUC prukalopridu u starších pacientov o 26 % až 28 % vyššie ako u mladých dospelých. Tento účinok možno pripísať zníženej funkcii obličiek u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

V porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek boli plazmatické koncentrácie prukalopridu po podaní jednej dávky 2 mg v priemere o 25 % a 51 % vyššie u jedincov s miernou (Cl_{CR} 50 – 79 ml/min) až stredne ťažkou (Cl_{CR} 25 – 49 ml/min) poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) boli plazmatické koncentrácie 2,3-krát vyššie ako hladiny u zdravých jedincov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Non-renálna eliminácia predstavuje asi 35 % celkovej eliminácie. V malej farmakokinetickej štúdiu boli C_{max} a AUC prukalopridu v priemere o 10-20 % vyššie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Rozsiahla séria štúdií farmakológie bezpečnosti s osobitným dôrazom na kardiovaskulárne parametre nepreukázala žiadne významné zmeny hemodynamických a z EKG odvodených parametrov (QTc) s výnimkou mierneho nárastu srdcovej frekvencie a krvného tlaku pozorovaných u prasiat v anestéze po intravenóznom podaní a nárastu krvného tlaku u psov pri vedomí po intravenóznom podaní bolusu, ktorý sa nepozoroval u psov v anestéze ani po perorálnom podaní u psov dosahujúcich podobné plazmatické hladiny. Štúdia subkutánnej neonatálnej/juvenilnej toxicity vykonaná u potkanov vo veku 7-55 dní preukázala hladinu bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) 10 mg/kg/deň. Pomery expozície AUC_{0-24h} pri NOAEL v porovnaní s deťmi (v dávke približne 0,04 mg/kg denne) sa pohybovali v rozsahu 21 a 71, čo predstavuje dostatočné bezpečnostné ohraničenie pre klinickú dávku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Koloidný oxid kremičitý
Magnéziumstearát

Obal tablety

Hypromelóza
Monohydrát laktózy
Triacetín
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Oxid železitý červený (E172)
Oxid železitý žltý (E172)

Hliníkový lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/hliníkové dierkované blistre s jednotkovou dávkou (kalendárne označené) obsahujúce 7 tabliet. Každé balenie obsahuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 alebo 84 x 1 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. október 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. jún 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Janssen Cilag S.P.A.
Via C. Janssen
I-04010 Borgo San Michele (Latina)
Taliano

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP sa predkladá každoročne až do predĺženia platnosti rozhodnutia o registrácii.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Resolor 1 mg filmom obalené tablety
prukaloprid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg prukalopridu (ako sukcinát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Na získanie ďalších informácií si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 x 1 filmom obalených tabliet
14 x 1 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalených tabliet
84 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Resolor 1 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Resolor 2 mg filmom obalené tablety
prukaloprid

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg prukalopridu (ako sukcinát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Na získanie ďalších informácií si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 x 1 filmom obalených tabliet
14 x 1 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalených tabliet
84 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Resolor 2 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Resolor 1 mg tablety
prukaloprid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Po Ut St Št Pi So Ne

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Resolor 2 mg tablety
prukaloprid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

Po Ut St Št Pi So Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Resolor 1 mg filmom obalené tablety

Resolor 2 mg filmom obalené tablety

prukaloprid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Resolor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Resolor
3. Ako užívať Resolor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Resolor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Resolor a na čo sa používa

Resolor obsahuje liečivo prukaloprid.

Resolor patrí do skupiny liekov zosilňujúcich črevné pohyby (gastrointestinálne prokinetiká). Účinkuje na svalovú vrstvu steny čreva, čím pomáha pri obnove normálnej funkcie čreva. Resolor sa používa na liečbu chronickej zápchy u dospelých, u ktorých laxatíva dostatočne neúčinkujú.

Liek sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Resolor

Neužívajte Resolor:

- ak ste alergický na prukaloprid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak podstupujete dialýzu obličiek,
- ak máte perforáciu (prederavenie) alebo obštrukciu (prekážku) v dôsledku poruchy črevnej steny, závažný zápal tráviaceho traktu, ako je Crohnova choroba, ulcerózna kolitída alebo toxické megakolon/megarektum.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Resolor, obráťte sa na svojho lekára.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní lieku Resolor a informujte svojho lekára:

- ak trpíte závažným ochorením obličiek,
- ak trpíte závažným ochorením pečene,
- ak ste v súčasnosti pod dohľadom lekára kvôli závažnému zdravotnému problému, ako je ochorenie pľúc alebo srdca, problémy s nervovým systémom alebo mentálnym zdravím, rakovina, AIDS alebo hormonálne poruchy.

Ak máte veľmi zlú hnačku, antikoncepcná tabletky nemusí fungovať správne, a preto sa odporúča použitie ďalšej antikoncepcnej metódy. Prečítajte si pokyny v písomnej informácii pre používateľov antikoncepcnej tabletky, ktorú užívate.

Iné lieky a Resolor

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Resolor a jedlo a nápoje

Resolor možno užívať s jedlom a nápojmi alebo bez jedla a nápojov kedykoľvek cez deň.

Tehotenstvo a dojčenie

Resolor sa neodporúča používať počas tehotenstva.

- Informujte svojho lekára, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- Počas užívania Resoloru používajte spoľahlivú metódu antikoncepcie na zabránenie tehotenstvu.
- Ak počas liečby Resolorom otehotníte, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas dojčenia môže prukaloprid prechádzať do materského mlieka. Dojčenie sa neodporúča počas liečby Resolorom. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Resolor vplýva na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak niekedy môže Resolor spôsobovať závrat a únavu, zvlášť počas prvého dňa liečby, čo môže mať vplyv na vedenie vozidla a obsluhu strojov.

Resolor obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Resolor

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako je opísané v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Resolor užívajte každý deň tak dlho, ako vám predpísal lekár.

Môže sa stať, že lekár bude chcieť vyhodnotiť váš stav a prínos pokračujúcej liečby po prvých 4 týždňoch a následne v pravidelných intervaloch.

Zvyčajná dávka lieku Resolor u väčšiny pacientov je jedna 2 mg tableta jedenkrát denne.

Ak máte viac ako 65 rokov alebo máte závažné ochorenie pečene, počiatočná dávka je jedna 1 mg tableta jedenkrát denne, ktorú môže váš lekár v prípade potreby zvýšiť na 2 mg jedenkrát denne.

Váš lekár môže tiež odporučiť nižšiu dávku ako 1 mg tabletu denne, ak máte závažné ochorenie obličiek.

Užívanie vyššej dávky ako je odporúčaná dávka nebude viesť k lepšiemu účinku lieku.

Resolor je určený len pre dospelých a nemajú ho užívať deti a dospievajúci do 18 rokov.

Ak užijete viac lieku Resolor, ako máte

Je dôležité dodržiavať dávku, ktorú vám predpísal lekár. Ak ste užili viac lieku Resolor ako ste mali, je možné, že dostanete hnačku, bude vás bolieť hlava a/alebo budete pociťovať nevoľnosť. V prípade hnačky zabezpečte dostatočný príjem tekutín.

Ak zabudnete užiť Resolor

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Jednoducho užite svoju nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať Resolor

Ak prestanete užívať Resolor, príznaky zápchy sa môžu objaviť znovu.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky sa objavujú hlavne na začiatku liečby a zvyčajne vymiznú v priebehu niekoľkých dní pokračujúcej liečby.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené veľmi často (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb): bolesť hlavy, nevoľnosť, hnačka a bolesť brucha.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené často (môžu postihovať až 1 z 10 osôb): nechutenstvo, závraty, vracanie, porušené trávenie (dyspepsia), plynatosť, abnormálne črevné zvuky, únava.

Pozorovali sa aj nasledujúce menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb): tras, búšenie srdca, krvácanie z konečníka, nárast frekvencie močenia (polakizúria), horúčka a pocit nepohody. Ak sa objaví búšenie srdca, oznámte to, prosím, vášmu lekárovi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamoprostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Resolor

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom blistrovom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Resolor obsahuje

Liečivo je prukaloprid.

Jedna filmom obalená tableta lieku Resolor 1 mg obsahuje 1 mg prukalopridu (ako sukcinát).

Jedna filmom obalená tableta lieku Resolor 2 mg obsahuje 2 mg prukalopridu (ako sukcinát).

Ďalšie zložky sú:

monohydrát laktózy (pozri časť 2), mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát, hypromelóza, triacetín, oxid titaničitý (E171), makrogol. 2 mg tableta obsahuje aj oxid železitý červený (E172), oxid železitý žltý (E172), hliníkový lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Resolor a obsah balenia

Resolor 1 mg filmom obalené tablety sú biele až šedobiele tablety okrúhleho tvaru s označením „PRU 1“ na jednej strane.

Resolor 2 mg filmom obalené tablety sú ružové tablety okrúhleho tvaru s označením „PRU 2“ na jednej strane.

Resolor sa dodáva ako hliníkový/hliníkový dierkovaný blister s jednotkovou dávkou (kalendárne označený) obsahujúci 7 tabliet. Každé balenie obsahuje 7x1, 14x1, 28x1 alebo 84x1 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

Výrobca

Sanico NV
Veerdijk 59
B-2300 Turnhout
Belgicko

Janssen Cilag S.P.A.
Via C. Janssen
I-04010 Borgo San Michele (Latina)
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Nederland**

Shire Belgium BVBA
Montoyerstraat 47
1000 Brussel
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 711 02 30
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Αναστάσιο Μέγαρο
Λεωφ. Αθαλάσσης & Ι. Χατζηιωσήφ,
4ος όροφος, Γρ.402, 2024 Στρόβολος, Λευκωσία
Κύπρος
Τηλ.: +357 22 76 99 46
e-mail: MedInfoEU@shire.com

**България, Česká republika, Eesti, Hrvatska,
Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska,
Slovenská republika**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ирландия, Irsko, Iirimaa, Irska, Irija,
Airija, Írország, Irlandia, Írsko
Тел/Tel/Τηλ: 008006683 8470
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Malta

Vivian Corporation
29, Sanitas Buildings, Tower Street,
Msida MSD1824
Tel: +356 21320338
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Danmark

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Sverige
Tlf: 8088 6962
e-mail: MedInfoDK@Shire.com

Norge

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Sverige
Tlf: +46 8 544 964 00
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Deutschland

Shire Deutschland GmbH
Friedrichstraße 149
D-10117 Berlin
Tel: 0800 180 1627
e-mail: MedInfoDE@Shire.com

Österreich

Sanova Pharma GesmbH
Haidestraße 4,
1110 Wien
Tel: (01)80104-0
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Λ. Κηφισίας 274,
152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ.: +30 210 8771500
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Portugal

Shire Pharmaceuticals Portugal Lda
Avenida António Augusto de Aguiar,
nº 24, 4º Dto.
1050-016 Lisboa
Tel.: + 351 213502130
e-mail: MedInfoEU@shire.com

España

Shire Pharmaceuticals Ibérica, S.L.
Avda. del Partenón 16-18, 4ª planta
28042 Madrid
Tel: +34 91 550 06 91
e-mail: MedInfoEU@shire.com

România

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda
Tel: 08008 95231
e-mail: MedInfoEU@shire.com

France

Shire France S.A.
88, rue du Dôme
F-92514 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél: +33 1 46 10 90 00
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Ireland

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom
Tel: 1800 818 016
e-mail: MedInfoIE@Shire.com

Ísland

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Svíþjóð
Sími: +46 8 544 964 00
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Italia

Shire Italia S.p.A
Viale della Liberazione n. 13
I-20124, Milano
Tel: +39 02655 35001
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Slovenija

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írska
Tel: 0800 80607
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Suomi/Finland

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Ruotsi
Puh/Tel: +46 8 544 964 00
e-mail: MedInfoEU@shire.com

Sverige

Shire Sweden AB
Svärdvägen 11D
SE-182 33 Danderyd
Tel: +46 8 544 964 00
e-mail: MedInfoEU@shire.com

United Kingdom

Shire Pharmaceuticals Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Tel: 0800 055 6614
e-mail: MedInfoUK@Shire.com

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Príloha IV

**Závery týkajúce sa žiadosti o jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh, predložené
Európskou agentúrou pre lieky**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **jednoročné obdobie ochrany uvedenia lieku na trh**

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, s ohľadom na ustanovenia článku 14 ods. 11 nariadenia (ES) č. 726/2004 a domnieva sa, že nová terapeutická indikácia prináša významný klinický prínos v porovnaní s existujúcimi spôsobmi liečby, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.