

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Resolor 1 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg прукалоприд (prucalopride) (във вид на сукцинат).

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 142,5 mg лактоза (във вид на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с означение „PRU 1“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

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

Специални популации

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

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

Пациенти с чернодробни увреждания: Пациенти с тежки чернодробни увреждания (Child-Pugh клас C) започват с 1 mg веднъж дневно и може да се увеличи до 2 mg, ако е необходимо

подобряване на ефикасността и ако дозата от 1 mg се понася добре (вж. точки 4.4 и 5.2). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания.

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Основният път на елиминиране на прукалоприд е бъбречната екскреция (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза за пациенти с тежки бъбречни увреждания е 1 mg (вж. точка 4.2).

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

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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

В терапевтично значими концентрации, прукалоприд не инхибира специфичните CYP450 активности при *in vitro* проучвания при човешки чернодробни микрозоми.

Въпреки че прукалоприд може да е слаб субстрат за Р-глюкопротеин (Р-gr), той не е инхибитор на Р-gr при клинично значими концентрации.

Ефекти на прукалоприд върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

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

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на прукалоприд

Кетоконазол (200 mg два пъти дневно), мощен инхибитор на CYP3A4 и на P-gp, увеличава системната експозиция на прукалоприд с приблизително 40%. Този ефект е прекалено малък, за да е клинично значим. Взаимодействия с подобно значение може да се очакват при други мощни инхибитори на P-gp, като верапамил, циклоспорин А и хинидин.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с прукалоприд.

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на показателите за безопасност

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

Табличен списък на нежеланите реакции

При контролирани клинични проучвания с препоръчаната доза от 2 mg са докладвани следните нежелани реакции с честоти, съответстващи на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са изчислени въз основа на интегриран анализ на 17 двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с Resolor		
Системо-органен клас	Категория честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замайване
	Нечести	Тремори, мигрена
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария, болки в корема
	Чести	Повръщане, диспепсия, метеоризъм, абнормни шумове в стомашно-чревния тракт
	Нечести	Ректално кръвотечение
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Полакиурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Пирексия, неразположение

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Прукалоприд е дихидробензофуранкарбоксамид със стомашно-чревна прокинетична активност. Прукалоприд е селективен агонист на (5-HT₄) рецептора на серотонин с висок афинитет, което вероятно обяснява неговите прокинетични ефекти. *In vitro*, афинитет към други рецептори е открит само при концентрации, превишаващи неговия афинитет към 5-HT₄ рецептора с поне 150 пъти. При плъхове прукалоприд *in vivo* в дози над 5 mg/kg (около и 30-70 пъти над клиничната експозиция) предизвиква хиперпролактинемия, причинена от антагонистично действие в D2 рецептора.

При кучета, прукалоприд променя моделите на перисталтика на дебелото черво чрез стимулиране на 5-HT₄ рецептора на серотонин: той стимулира проксималната перисталтика на дебелото черво, подобрява гастродуоденалната перисталтика и ускорява забавеното стомашно изпразване. Освен това прукалоприд предизвиква гигантски мигриращи контракции. Те са еквивалентни на усилената чревна перисталтика при хората и осигуряват основната пропульсивна сила за дефекация. При кучета наблюдаваните в стомашно-чревния тракт ефекти са чувствителни към блокада със селективни антагонисти на 5-HT₄ рецептора, илюстрирайки проявата на наблюдаваните ефекти чрез селективно действие на 5-HT₄ рецепторите.

Тези фармакодинамични ефекти на прукалоприд са потвърдени с използване на манометрия при хора с хронична констипация, в открити, рандомизирани, кръстосани, заслепени за четеца проучвания, изследващи ефекта от прукалоприд 2 mg и осмотичен лаксатив върху перисталтиката на дебелото черво, съгласно определеното чрез броя на високоамплитудни пропагиращи контракции (ВАПК; наречени също гигантски мигриращи контракции). В сравнение с лечение срещу констипация, което упражнява осмотично действие, прокинетичната стимулация с прукалоприд усилва чревната перисталтика, съгласно измереното чрез броя на ВАПК през първите 12 часа след прием на изследвания продукт. Клиничното значение на този механизъм на действие или клиничната полза от него в сравнение с тези на другите лаксативи, не са проучени.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастна популация

Ефикасността на Resolor е определена от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични плацебо-контролирани проучвания при пациенти с хронична констипация (n=1279 с Resolor, 1124 жени, 155 мъже). Проучваните във всяко едно от тези три проучвания дози

Resolor включват 2 mg и 4 mg веднъж дневно. Главната крайна точка на ефикасността е съотношението (%) на индивиди, постигнали нормализиране на изпразването на червата, определено като средно значение от три или повече спонтанни, завършени изпразвания на червата (SCBM) на седмица в продължение на 12-седмичен период на лечение.

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

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

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

Наблюдавано е също значително благоприятно въздействие върху определен брой измервания на качеството на живот, като степен на удовлетвореност от лечението и характера на дефекация, физически и психосоциален дискомфорт, притеснения и безпокойства, по време на оценяването както на седмица 4, така и на седмица 12. На 4-тата седмица процентът пациенти с подобрение от ≥ 1 в сравнение с изходното ниво за удовлетвореност по подskalата Оценка на запек от пациента – Качество на живот (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life, PAC-QOL) е 47,7% при пациентите, лекувани с Resolor 2 mg, в сравнение с 20,2% при пациентите на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани и през седмица 12: 46,9% при пациентите на 2 mg Resolor спрямо 19,0% при пациентите на плацебо ($p < 0,001$ спр. плацебо).

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

Дългосрочно проучване

Ефикасността и безопасността на Resolor при пациенти (на възраст ≥ 18 години) с хроничен запек са оценени в 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (N=361). Няма статистически значима разлика ($p = 0,367$) между дела на пациентите със средна честота ≥ 3 спонтанни пълни дефекации (SCBMs) на седмица (т.е. отговорили) през 24-седмичната фаза на двойносляпо лечение в групите на лечение с Resolor (25,1%) и плацебо (20,7%). През Седмици 1-12, разликата между групите на лечение по отношение на средната честота ≥ 3 SCBMs на седмица не е статистически значима, което не

съответства на 5-те други многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични, плацебо-контролирани проучвания, демонстриращи ефикасност в тази времева точка при възрастни пациенти. Поради това проучването се счита за неубедително по отношение на ефикасността. Съвкупността от данни, включително други двойнослепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания обаче подкрепя ефикасността на Resolor. Профилът на безопасност на Resolor при това 24-седмично проучване е в съответствие с този, наблюдаван в предишните 12-седмични проучвания.

Resolor не показва възобновяване на симптомите, нито предизвиква зависимост.

QT проучване

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

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Resolor при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 18 години) с функционална констипация са оценени в 8-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване (N = 213), последвано от 16-седмично отворено, контролирано със сравнителен продукт (полиетилен гликол 4000) проучване с продължителност до 24 седмици (N = 197). Приложената начална доза е 0,04 mg/kg/ден, титрирана между 0,02 и 0,06 mg/kg/ден (до максимум 2 mg дневно) за деца с тегло $\leq$ 50 kg, дадена като перорален разтвор на Resolor или съответно плацебо. Деца с тегло > 50 kg получават 2 mg/ден таблетки Resolor или съответно плацебо.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прукалоприд се абсорбира бързо; след единична перорална доза от 2 mg при здрави участници C_{max} се достига за 2-3 часа. Абсолютната перорална бионаличност е >90%. Съпътстващият прием на храна не влияе върху пероралната бионаличност на прукалоприд.

Разпределение

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

Биотрансформация

Метаболизъмът не е основният път на елиминиране на прукалоприд. *In vitro* човешкият чернодробен метаболизъм е много бавен и са открити само незначителни количества метаболити. В проучване на хора, приемащи перорална доза маркиран с радиоактивен изотоп прукалоприд, са открити малки количества от седем метаболита в урината и фекалиите. Най-важният от количествена гледна точка метаболит в екскретите, R107504, съставлява съответно 3,2% и 3,1% от дозата в урината и фекалиите. Другите метаболити, открити и измерени в урината и фекалиите, са R084536 (образуван чрез N-деалкилиране), съставляващ 3% от дозата,

и продукти на хидроксилиране (3% от дозата) и N-окисление (2% от дозата). Непромененото активно вещество съставя около 92-94% от общата радиоактивност в плазмата. R107504, R084536 и R104065 (образуван чрез O-деметиране) са определени като незначителни плазмени метаболити.

Елиминиране

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

Специални популации

Фармакокинетика на популация

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

Хора в старческа възраст

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

Бъбречни увреждания

Сравнени спрямо индивиди с нормална бъбречна функция, плазмените концентрации на прукалоприд след единична доза от 2 mg са средно с 25% и 51% по-високи при индивиди със съответно леки (Cl_{CR} 50-79 ml/min) и умерени (Cl_{CR} 25-49 ml/min) бъбречни увреждания. При индивиди с тежки бъбречни увреждания ($Cl_{CR} < 24$ ml/min) плазмените концентрации са 2.3 пъти над нивата на здрави индивиди (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробни увреждания

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

сравнение с деца (приемащи доза от приблизително 0,04 mg/kg дневно) варират между 21 и 71, което осигурява задоволителни граници на безопасност за клиничната доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Основа на таблетка

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Триацетин

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви/алуминиеви перфорирани блистери за единична доза (календарно маркирани), съдържащи 7 таблетки. Всяка опаковка съдържа 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 или 84 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Ирландия

medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/581/001 (28 таблетки)

EU/1/09/581/003 (7 таблетки)

EU/1/09/581/005 (14 таблетки)

EU/1/09/581/007 (84 таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 2009 г.

Дата на последно подновяване: 06 Юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Resolor 2 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg прукалоприд (*prucalopride*) (във вид на сукцинат).

Помощни вещества с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 156,75 mg лактоза (във вид на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Розови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с означение „PRU 2“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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

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

Специални популации

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

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

Пациенти с чернодробни увреждания: Пациенти с тежки чернодробни увреждания (Child-Pugh клас C) започват с 1 mg веднъж дневно и може да се увеличи до 2 mg, ако е необходимо

подобряване на ефикасността и ако дозата от 1 mg се понася добре (вж. точки 4.4 и 5.2). Не се налага корекция на дозата при пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания.

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

В терапевтично значими концентрации, прукалоприд не инхибира специфичните CYP450 активности при *in vitro* проучвания при човешки чернодробни микрозоми.

Въпреки че прукалоприд може да е слаб субстрат за Р-глюкопротеин (P-gp), той не е инхибитор на P-gp при клинично значими концентрации.

Ефекти на прукалоприд върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

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

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

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на прукалоприд

Кетоконазол (200 mg два пъти дневно), мощен инхибитор на CYP3A4 и на P-gp, увеличава системната експозиция на прукалоприд с приблизително 40%. Този ефект е прекалено малък, за да е клинично значим. Взаимодействия с подобно значение може да се очакват при други мощни инхибитори на P-gp, като верапамил, циклоспорин А и хинидин.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с прукалоприд.

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на показателите за безопасност

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

Табличен списък на нежеланите реакции

При контролирани клинични проучвания с препоръчаната доза от 2 mg са докладвани следните нежелани реакции с честоти, съответстващи на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите са изчислени въз основа на интегриран анализ на 17 двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции (ADR), свързани с Resolor		
Системо-органен клас	Категория честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замайване
	Нечести	Тремори, мигрена
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария, болки в корема
	Чести	Повръщане, диспепсия, метеоризъм, аномални стомашно-чревни шумове
	Нечести	Ректално кръвотечение
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Полакиурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Треска, неразположение

Описание на избрани нежелани реакции

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

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Прукалоприд е дихидробензофуранкарбоксамид със стомашно-чревна прокинетична активност. Прукалоприд е селективен агонист на (5-HT₄) рецептора на серотонин с висок афинитет, което вероятно обяснява неговите прокинетични ефекти. *In vitro*, афинитет към други рецептори е открит само при концентрации, превишаващи неговия афинитет към 5-HT₄ рецептора с поне 150 пъти. При плъхове прукалоприд *in vivo* в дози над 5 mg/kg (около и 30-70 пъти над клиничната експозиция) предизвиква хиперпролактинемия, причинена от антагонистично действие в D2 рецептора.

При кучета, прукалоприд променя моделите на перисталтика на дебелото черво чрез стимулиране на 5-HT₄ рецептора на серотонин: той стимулира проксималната перисталтика на дебелото черво, подобрява гастродуоденалната перисталтика и ускорява забавеното стомашно изпразване. Освен това прукалоприд предизвиква гигантски мигриращи контракции. Те са еквивалентни на усилената чревна перисталтика при хората и осигуряват основната пропульсивна сила за дефекация. При кучета наблюдаваните в стомашно-чревния тракт ефекти са чувствителни към блокада със селективни антагонисти на 5-HT₄ рецептора, илюстрирайки проявата на наблюдаваните ефекти чрез селективно действие на 5-HT₄ рецепторите.

Тези фармакодинамични ефекти на прукалоприд са потвърдени с използване на манометрия при пациенти с хронична констипация, в открити, рандомизирани, кръстосани, заслепени за четеца проучвания, изследващи ефекта от прукалоприд 2 mg и осмотичен лаксатив върху перисталтиката на дебелото черво, съгласно определеното чрез броя на високоамплитудни пропагиращи контракции на дебелото черво (НАРС; наречени също гигантски мигриращи контракции). В сравнение с лечение срещу констипация, което упражнява осмотично действие, прокинетичната стимулация с прукалоприд усилва чревната перисталтика, съгласно измереното чрез броя на НАРС през първите 12 часа след прием на изследвания продукт. Клиничното значение на този механизъм на действие или клиничната полза от него в сравнение с тези на другите лаксативи не са проучени.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастна популация

Ефикасността на Resolor е определена от три многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични плацебо-контролирани проучвания при пациенти с хронична констипация (n=1279 с Resolor, 1124 жени, 155 мъже). Проучванията във всяко едно от тези три проучвания дози

Resolor включват 2 mg и 4 mg веднъж дневно. Главната крайна точка на ефикасността е съотношението (%) на индивиди, постигнали нормализиране на изпразването на червата, определено като средно значение от три или повече спонтанни, завършени изпражнения на червата (SCBM) на седмица в продължение на 12-седмичен период на лечение.

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

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

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

Наблюдавано е също значително благоприятно въздействие върху определен брой измервания на качеството на живот, като степен на удовлетвореност от лечението и характера на дефекация, физически и психосоциален дискомфорт, притеснения и безпокойства, по време на оценяването както на седмица 4, така и на седмица 12. На 4-тата седмица процентът пациенти с подобрение от ≥ 1 в сравнение с изходното ниво за удовлетвореност по подskalата Оценка на запек от пациента – Качество на живот (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life, PAC-QOL) е 47,7% при пациентите, лекувани с Resolor 2 mg, в сравнение с 20,2% при пациентите на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани и през седмица 12: 46,9% при пациентите на 2 mg Resolor спрямо 19,0% при пациентите на плацебо ($p < 0,001$ спр. плацебо).

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

Дългосрочно проучване

Ефикасността и безопасността на Resolor при пациенти (на възраст ≥ 18 години) с хроничен запек са оценени в 24-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (N=361). В групите на лечение, делът на пациентите със средна честота от ≥ 3 спонтанни пълни дефекации (SCBMs) на седмица (т.е. отговорили) през 24-седмичната фаза на двойносляпо лечение между Resolor (25,1%) и плацебо (20,7%) не е статистически различен ($p = 0,367$). През Седмици 1-12, разликата между групите на лечение в средната честота от ≥ 3 SCBMs на седмица не е статистически значима, което е несъвместимо с 5-те други многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, 12-седмични, плацебо-контролирани

проучвания, демонстриращи ефективността при тази времева точка при възрастни пациенти. Поради това проучването се счита за неубедително по отношение на ефикасността. Съвкупността от данни, включително други двойнослепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания обаче подкрепя ефикасността на Resolor. Профилът на безопасност на Resolor при това 24-седмично проучване е в съответствие с този, наблюдаван в предишните 12-седмични проучвания.

Resolor не показва възобновяване на симптомите, нито предизвиква зависимост.

QT проучване

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

Педиатрична популация

Ефикасността и безопасността на Resolor при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 18 години) с функционална констипация са оценени в 8-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване (N = 213), последвано от 16-седмично отворено, контролирано със сравнителен продукт (полиетилен гликол 4000) проучване с продължителност до 24 седмици (N = 197). Приложената начална доза е 0,04 mg/kg/ден, титрирана между 0,02 и 0,06 mg/kg/ден (до максимум 2 mg дневно) за деца с тегло $\leq$ 50 kg, дадена като перорален разтвор на Resolor или съответно плацебо. Деца с тегло > 50 kg получават 2 mg/ден таблетки Resolor или съответно плацебо.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Прукалоприд се абсорбира бързо; след единична перорална доза от 2 mg при здрави участници C_{max} се достига за 2-3 часа. Абсолютната перорална бионаличност е >90%. Съпътстващият прием на храна не влияе върху пероралната бионаличност на пруклоприд.

Разпределение

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

Биотрансформация

Метаболизъмът не е основният път на елиминиране на пруклоприд. *In vitro* човешкият чернодробен метаболизъм е много бавен и са открити само незначителни количества метаболити. В проучване на хора, приемащи перорална доза маркиран с радиоактивен изотоп пруклоприд, са открити малки количества от седем метаболита в урината и фекалиите. Най-важният от количествена гледна точка метаболит в екскретите, R107504, съставя съответно 3,2% и 3,1% от дозата в урината и фекалиите. Другите метаболити, открити и измерени в урината и фекалиите, са R084536 (образуван чрез N-деалкилиране), съставляващ 3% от дозата, и продукти на хидроксилране (3% от дозата) и N-окисление (2% от дозата). Непромененото

активно вещество съставя около 92-94% от общата радиоактивност в плазмата. R107504, R084536 и R104065 (образуван чрез О-деметиране) са определени като незначителни плазмени метаболити.

Елиминиране

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

Специални популации

Фармакокинетика на популация

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

Хора в старческа възраст

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

Бъбречни увреждания

Сравнени спрямо индивиди с нормална бъбречна функция, плазмените концентрации на прукалоприд след единична доза от 2 mg са средно с 25% и 51% по-високи при индивиди със съответно леки (Cl_{CR} 50-79 ml/min) и умерени (Cl_{CR} 25-49 ml/min) бъбречни увреждания. При индивиди с тежки бъбречни увреждания ($Cl_{CR} < 24$ ml/min) плазмените концентрации са 2.3 пъти над нивата на здрави индивиди (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробни увреждания

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Основа на таблетка

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Триацетин
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Индигокармин алуминиев пигмент (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви/алуминиеви перфорирани блистери за единична доза (календарно маркирани), съдържащи 7 таблетки. Всяка опаковка съдържа 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 или 84 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/581/002 (28 таблетки)

EU/1/09/581/004 (7 таблетки)

EU/1/09/581/006 (14 таблетки)

EU/1/09/581/008 (84 таблетки)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 2009 г.

Дата на последно подновяване: 06 Юни 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава веднъж годишно до подновяване.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Resolor 1 mg филмирани таблетки
прукалоприд

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg прукралоприд (във вид на сукцинат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
84 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Resolor 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Resolor 2 mg филмирани таблетки
прукалоприд

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg прукралоприд (във вид на сукцинат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
84 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Resolor 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Resolor 1 mg таблетки
прукалоприд

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пнд Вт Ср Чтв Пт Сб Нед

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Resolor 2 mg таблетки
прукалоприд

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Пнд Вт Ср Чтв Пт Сб Нед

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Resolor 1 mg филмирани таблетки

Resolor 2 mg филмирани таблетки

прукалоприд (prucalopride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Resolor и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Resolor
3. Как да приемате Resolor
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Resolor
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Resolor и за какво се използва

Resolor съдържа активното вещество прукралоприд.

Resolor принадлежи към група лекарства, подобряващи чревната перисталтика (стомашно-чревни прокинетичи). Той действа върху мускулната стена на червата, помагайки за възстановяване на нормалното функциониране на червата. Resolor се използва за лечение на хроничен запек при възрастни, на които лаксативите (слабителните средства) не помагат в достатъчна степен.

Да не се употребява при деца и юноши под 18 години.

2. Преди да приемете Resolor

Не приемайте Resolor:

- ако сте алергични към прукралоприд или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако сте на бъбречна диализа,
- ако страдате от перфорация или непроходимост на чревната стена, тежки възпаления на чревния тракт, като болест на Крон, неспецифичен язвен колит или токсичен мегаколон/мегаректум.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете Resolor.

Обърнете специално внимание при употребата на Resolor и кажете на Вашия лекар, ако:

- страдате от тежко бъбречно заболяване,
- страдате от тежко чернодробно заболяване,

- понастоящем сте под лекарско наблюдение поради сериозен медицински проблем като белодробно или сърдечно заболяване, проблеми с нервната система или психичното здраве, рак, СПИН или хормонално нарушение.

Ако имате много силна диария, контрацептивните хапчета могат да не действат правилно и се препоръчва използването на допълнителен метод за предпазване от забременяване. Вижте инструкциите в листовката за пациента на противозачатъчните хапчета, които приемате.

Други лекарства и Resolor

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали, или е възможно да приемате други лекарства.

Resolor с храни и напитки

Resolor може да се приема със или без храна и напитки по всяко време на деня.

Бременност и кърмене

Resolor не се препоръчва за употреба по време на бременност.

- Ако сте бременна или планирате бременност, информирайте Вашия лекар.
- Използвайте надежден противозачатъчен метод, докато приемате Resolor, за да се предпазите от бременност.
- Ако забременеете по време на лечението с Resolor, информирайте Вашия лекар.

Ако кърмите, прукалопрд може да премине в кърмата. По време на лечение с Resolor не се препоръчва кърмене. Посъветвайте се с Вашия лекар за това.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Resolor да повлияе върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. Въпреки това, понякога Resolor може да причини световъртеж и умора, особено през първия ден от лечението, и това може да окаже въздействие върху шофирането и работата с машини.

Resolor съдържа лактоза

Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар, преди да започнете да приемате този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Resolor

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в листовката или точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Приемайте Resolor толкова дълго, колкото ви е предписано от Вашия лекар.

Лекарят може да поиска да оцени наново състоянието Ви и ползата от продължаване на лечението след първите 4 седмици и на редовни интервали от време след това.

Обичайната доза Resolor за повечето пациенти е една таблетка от 2 mg веднъж дневно.

Ако сте над 65 години или имате тежко чернодробно заболяване, началната доза е една таблетка от 1 mg веднъж дневно, която може да бъде увеличена от Вашия лекар до 2 mg веднъж дневно при необходимост.

Лекарят Ви може също да препоръча по-ниска доза от една таблетка от 1 mg дневно, ако страдате от тежко бъбречно заболяване.

Приемът на по-висока от препоръчителната доза няма да подобри действието на продукта.

Resolor е предназначен само за възрастни и не трябва да се приема от деца и подрастващи до 18 години.

Ако сте приели повече от необходимата доза Resolor

Важно е да спазвате предписаната от Вашия лекар доза. Ако сте приели повече от необходимата доза Resolor, може да получите диария, главоболие и/или гадене. В случай на диария е необходимо да пиете достатъчно количество вода.

Ако сте пропуснали да приемете Resolor

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Просто вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Resolor

Ако сте спрели приема на Resolor, симптомите Ви на констипация може да се възвърнат.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции се появяват най-вече в началото на лечението и обикновено отзвучават в рамките на няколко дни при продължаващо лечение.

Следните нежелани реакции са докладвани много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души): главоболие, гадене, диария и болки в корема.

Следните нежелани реакции са докладвани често (могат да засегнат до 1 на 10 души): намален апетит, световъртеж, повръщане, нарушено храносмилане (диспепсия), метеоризъм, необичайни шумове в червата, умора.

Наблюдавани са също следните нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души): треперене, сърцебиене, ректално кръвотечение, увеличена честота на уриниране (полакиурия), треска и неразположение. При поява на сърцебиене, моля уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Resolor

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след обозначението EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в оригиналната блистерна опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Resolor

Активното вещество е прукалоприд.

Една филмирана таблетка Resolor 1 mg съдържа 1 mg прукалоприд (във вид на сукцинат).

Една филмирана таблетка Resolor 2 mg съдържа 2 mg прукалоприд (във вид на сукцинат).

Другите съставки са:

лактоза монохидрат (вж. точка 2), микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат, хипромелоза, триацетин, титанов диоксид (E171), макрогол. Таблетката от 2 mg съдържа също червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), индигокармин алуминиев пигмент (E132).

Как изглежда Resolor и какво съдържа опаковката

Resolor 1 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, кръгли таблетки с означение „PRU 1“ от едната страна.

Resolor 2 mg филмирани таблетки са розови, кръгли таблетки с означение „PRU 2“ от едната страна.

Resolor се доставя в алуминиеви/алуминиеви перфорирани блистери за единична доза (календарно маркирани), съдържащи 7 таблетки. Всяка опаковка съдържа 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 или 84 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Такеда 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

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

Magyarország

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

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

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.