

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Resolor 1 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg prucalopridum (ve formě succinátu).

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 142,5 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílé až téměř bílé bikonvexní tablety na jedné straně označené „PRU 1“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Resolor je indikován k symptomatické léčbě chronické zácpy u dospělých, u nichž neposkytují laxativa adekvátní úlevu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí: 2 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla, kdykoliv v průběhu dne.

Vzhledem ke specifickému mechanismu účinku prucalopridu (stimulace propulzivní motility) se neočekává, že by překročení denní dávky 2 mg zvýšilo účinnost.

Pokud není příjem prucalopridu jednou denně dostatečně účinný po 4 týdnech léčby, pacient(ka) by měl(a) být znovu vyšetřen(a) a měl by se zvážit přínos pokračování v léčbě.

Účinnost prucalopridu byla stanovena v dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích po dobu maximálně 3 měsíce. Účinnost po více než třech měsících nebyla v placebem kontrolovaných studiích prokázána (viz bod 5.1). V případě delší léčby by měl být přínos přehodnocován v pravidelných intervalech.

Zvláštní populace

Starší osoby (>65 let): Začněte 1 mg jednou denně (viz bod 5.2); pokud je to potřeba, dávku je možné zvýšit na 2 mg jednou denně.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin: Dávka pro pacienty s těžkou poruchou ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) je 1 mg jednou denně (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater: Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) začínají na dávce 1 mg jednou denně, která se může zvýšit na 2 mg, pokud je to potřeba ke zlepšení účinnosti a pokud je dávka 1 mg dobře tolerována (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace: Resolor se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Poškození ledvin vyžadující dialýzu.
- Perforace nebo obstrukce střeva v důsledku strukturální nebo funkční poruchy stěny trávicího traktu, obstrukční ileus, těžké zánětlivé onemocnění intestinálního traktu, jako je Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a toxické megakolon/megarektum.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vylučování ledvinami je hlavní cesta eliminace prukalopridu (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou ledvin je doporučena dávka 1 mg (viz bod 4.2).

Vzhledem k omezeným údajům u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) je nutné při předepisování přípravku Resolor těmto pacientům postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Informace o bezpečnosti a účinnosti přípravku Resolor pro použití u pacientů s těžkou a klinicky nestabilní souběžnou chorobou (např. kardiovaskulární nebo plicní onemocnění, neurologické nebo psychiatrické poruchy, rakovina nebo AIDS a jiné endokrinní poruchy) jsou omezené. Při předepisování přípravku Resolor pacientům s těmito stavy je třeba opatrnosti, zejména při použití u pacientů s arytmiemi nebo ischemickou chorobou srdeční v anamnéze.

Při těžkém průjmu může být účinnost perorální antikoncepce snížena a doporučuje se použití dalších antikoncepčních metod, aby se zabránilo možnému selhání perorální antikoncepce (viz informace o preskripci perorální antikoncepce).

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Prukaloprid má nízký potenciál farmakokinetické interakce. Ve velké míře se v nezměněné formě vylučuje močí (přibližně 60 % dávky) a metabolismus *in vitro* je velmi pomalý.

V *in vitro* studiích na lidských jaterních mikrosomech prukaloprid v terapeuticky relevantních koncentracích neinhiboval specifickou aktivitu CYP450.

I když může být prukaloprid slabým substrátem pro P-glykoprotein (P-gp), není v klinicky relevantních koncentracích inhibátorem P-gp.

Účinky prukalopridu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Při současném podávání erythromycinu a prukalopridu bylo zjištěno 30% zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu. Mechanismus této interakce není jasný.

Prukaloprid neměl klinicky relevantní účinky na farmakokinetiku warfarinu, digoxinu, alkoholu, paroxetinu nebo perorální antikoncepce.

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku prukalopridu

Ketokonazol (200 mg dvakrát denně), potentní inhibitor CYP3A4 a P-gp, zvýšil systémovou expozici prukalopridu asi o 40 %. Tento účinek je příliš malý na to, aby byl klinicky relevantní. Interakce

podobného rozsahu lze očekávat u dalších potentních inhibitorů P-gp, jako je verapamil, cyklosporin A a chinidin.

Terapeutické dávky probenecidu, cimetidinu, erytromycinu a paroxetinu neovlivnily farmakokinetiku prukalopridu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby prukalopridem používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání prukalopridu těhotným ženám jsou omezené. V klinických studiích byly zaznamenány případy spontánního potratu, i když za přítomnosti jiných rizikových faktorů je vztah k prukalopridu neznámý. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (včetně těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje) (viz bod 5.3). Používání přípravku Resolor se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Studie s lidmi prokázala, že je prukaloprid vylučován do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách přípravku Resolor se neočekává žádný vliv na kojené novorozence nebo kojence. Vzhledem k absenci údajů u člověka u žen, které aktivně kojí při užívání přípravku Resolor, je na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Resolor.

Fertilita

Studie na zvířatech ukazují, že se nevyskytují žádné účinky na fertilitu muže nebo ženy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Resolor může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k tomu, že v klinických studiích byly pozorovány případy závratí a únavy, zejména během prvního dne léčby (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V integrované analýze 17 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií byl přípravek Resolor podáván perorálně asi 3 300 pacientům s chronickou zácpou. Z těchto pacientů obdrželo více než 1 500 pacientů přípravek Resolor v doporučené dávce 2 mg denně, zatímco asi 1 360 pacientů bylo léčeno 4 mg prukalopridu denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s terapií přípravkem Resolor 2 mg byly bolesti hlavy (17,8 %) a gastrointestinální příznaky (bolesti břicha (13,7 %), nevolnost (13,7 %) a průjem (12,0 %)). Nežádoucí účinky se objevují zejména na začátku léčby a obvykle zmizí během několika dní pokračující léčby. Občas byly hlášeny další nežádoucí účinky. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích při doporučené dávce 2 mg byly hlášeny následující nežádoucí účinky s frekvencemi popsány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence je vypočtena na základě integrované analýzy 17 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií.

Tabulka 1: Nežádoucí lékové reakce (NLR) spojené s přípravkem Resolor		
Systém/Orgánová třída	Kategorie incidence	Nežádoucí léková reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě
	Méně časté	Třes, migréna
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem, bolest břicha
	Časté	Zvracení, dyspepsie, flatulence, abnormální gastrointestinální zvuky
	Méně časté	Rektální krvácení
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Polakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Pyrexie, malátnost

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Po prvním dnu léčby byly nejčastější nežádoucí účinky hlášené s podobnou frekvencí (incidence odlišná ne více než 1 % mezi prukalopridem a placebem) v průběhu terapie přípravkem Resolor jako při podávání placeba, s výjimkou nevolnosti a průjmu, které se nadále objevovaly častěji během terapie přípravkem Resolor, ale méně výrazně (rozdíly v incidenci mezi přípravkem Resolor a placebem mezi 1,3 % resp. 3,4 %).

Palpitace byly hlášeny u 0,7 % pacientů s placebem, 0,9 % pacientů s 1 mg prukalopridu, 0,9 % pacientů s 2 mg prukalopridu a 1,9 % pacientů se 4 mg prukalopridu. Většina pacientů pokračovala v užívání prukalopridu. Podobně jako u jakéhokoliv nového příznaku by pacienti měli projednat nově vzniklé palpitace se svým lékařem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Ve studii se zdravými dobrovolníky byla léčba prukalopridem dobře tolerována při podávání v rostoucím titračním schématu do 20 mg jednou denně (10násobek doporučené terapeutické dávky). Předávkování může způsobit příznaky vyplývající z vystupňování známých farmakodynamických účinků prukalopridu a zahrnující bolesti hlavy, nevolnost a průjem. Pro předávkování přípravkem Resolor není k dispozici specifická léčba. Pokud by došlo k předávkování, pacient(ka) by měl(a) být léčen(a) symptomaticky a měla by se podle potřeby zahájit podpůrná opatření. Nadměrná ztráta tekutin průjmem nebo zvracením může vyžadovat korekci elektrolytových poruch.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná laxativa, ATC kód: A06AX05.

Mechanismus účinku

Prukaloamid je dihydrobenzofurankarboxamid s gastrointestinálními prokinetickými účinky. Prukaloamid je selektivní agonista serotoninových (5-HT₄) receptorů s vysokou afinitou, což pravděpodobně vysvětluje jeho prokinetické účinky. Pouze při koncentracích převyšujících afinitu k receptoru 5-HT₄ minimálně 150krát byla *in vitro* detekována afinita k dalším receptorům. U potkanů indukoval prukaloamid *in vivo* při dávkách vyšších než 5 mg/kg (při hodnotách 30–70násobku klinické expozice nebo vyšších) hyperprolaktinémii antagonistickým účinkem na D2 receptor.

U psů alteruje prukaloamid motilitu tlustého střeva cestou stimulace serotoninového receptoru 5-HT₄: stimuluje motilitu proximální části tlustého střeva, zvyšuje gastroduodenální motilitu a akceleruje opožděné vyprazdňování žaludku. Dále jsou prukaloamidem indukovány velké migrující kontrakce. To je ekvivalentní pohybům obsahu tlustého střeva u člověka a poskytuje hlavní propulzní sílu pro defekaci. U psů jsou pozorované účinky na gastrointestinální trakt citlivé k blokadě selektivními antagonisty receptoru 5-HT₄, což dokládá, že pozorované účinky jsou vyvolávány cestou selektivního ovlivnění receptorů 5-HT₄.

Tyto farmakodynamické účinky prukaloamidu byly potvrzeny u osob s chronickou zácpou pomocí manometrie v otevřené, randomizované, zkřížené studii zaslepené pro odečítatele hodnotící účinek prukaloamidu 2 mg a osmotického laxativa na motilitu tlustého střeva určenou počtem propagujících kontrakcí střeva o vysoké amplitudě (HAPC, označovaných také jako velké migrující kontrakce). Ve srovnání s léčbou zácpy působící prostřednictvím osmotického účinku zvyšovala prokinetická stimulace prukaloamidem motilitu tlustého střeva měřenou počtem HAPC během prvních 12 hodin po užití hodnoceného přípravku. Klinická významnost nebo přínos tohoto mechanismu účinku ve srovnání s jinými laxativy nebyly hodnoceny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Účinnost přípravku Resolor byla stanovena ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, 12týdenních, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou zácpou (n = 1 279 u přípravku Resolor, 1 124 žen, 155 mužů). Dávky přípravku Resolor studované v každé z těchto tří studií byly 2 mg a 4 mg jednou denně. Primární koncový bod účinnosti byl podílem (%) pacientů, kteří dosáhli normalizace střevních pohybů definovaných jako průměr tří nebo více spontánních úplných pohybů střeva (SCBM) týdně v průběhu 12týdenního léčebného období.

Podíl pacientů, u kterých neposkytují laxativa dostatečnou úlevu, léčených doporučenou dávkou 2 mg přípravku Resolor (n = 458), u nichž bylo dosaženo v průměru ≥ 3 SCBM za týden, byl 31,0 % (týden 4) a 24,7 % (týden 12) versus 8,6 % (týden 4) a 9,2 % (týden 12) u placeba. Klinicky významného zlepšení ≥ 1 SCBM za týden, nejdůležitějšího sekundárního cílového parametru bodu účinnosti, bylo dosaženo u 51,0 % (týden 4) a 44,2 % (týden 12) léčených 2 mg přípravku Resolor versus 21,7 % (týden 4) a 22,6 % (týden 12) u pacientů s placebem.

Bylo také prokázáno, že účinek přípravku Resolor na spontánní pohyby střeva (SBM) je statisticky významnější než u placeba vzhledem k podílu pacientů, kteří zaznamenali nárůst ≥ 1 SBM/týden v průběhu 12týdenního léčebného období. Ve 12. týdnu mělo 68,3 % pacientů léčených 2 mg prukaloamidu průměrný nárůst ≥ 1 SBM/týden versus 37,0 % pacientů s placebem (p < 0,001 vs. placebo).

U všech tří studií vedla léčba přípravkem Resolor také k významnému zlepšení ve validované a pro chorobu specifické skupině příznakových parametrů (PAC-SYM), zahrnující příznaky břišní (nadýmání, diskomfort, bolest a křeče), stolice (neúplné pohyby střeva, falešný pocit nucení na stolicí,

tlačení, příliš tvrdá stolice, příliš málo stolice) a příznaky rektální (bolestivé pohyby střeva, pálení, krvácení/trhliny), stanovované ve 4. a 12. týdnu. Ve 4. týdnu činil podíl pacientů se zlepšením ≥ 1 oproti výchozí hodnotě v podstupnicích příznaků břišních, stolice a rektálních systému PAC-SYM 41,3 %, 41,6 %, resp. 31,3 % u pacientů léčených 2 mg prukalopridu ve srovnání s 26,9 %, 24,4 %, resp. 22,9 % u pacientů s placebem. Podobné výsledky byly pozorovány ve 12. týdnu: 43,4 %, 42,9 %, resp. 31,7 % u pacientů se 2 mg přípravku Resolor versus 26,9 %, 27,2 %, resp. 23,4 % u pacientů s placebem ($p < 0,001$ vs. placebo).

Významný přínos na mnoho parametrů kvality života, jako je stupeň spokojenosti s léčbou a střevními zvyklostmi, fyzickými a psychosociálními potížemi, obavami a starostmi, byl také pozorován při hodnocení v časových bodech ve 4. a 12. týdnu. Ve 4. týdnu byl v podstupnici hodnocení zácpy pacienta – spokojenost s kvalitou života (PAC-QOL) podíl pacientů se zlepšením ≥ 1 oproti výchozí hodnotě 47,7 % u pacientů léčených 2 mg přípravku Resolor ve srovnání se 20,2 % u pacientů s placebem. Podobné výsledky byly pozorovány ve 12. týdnu: 46,9 % u pacientů se 2 mg přípravku Resolor versus 19,0 % u pacientů s placebem ($p < 0,001$ vs. placebo).

Dále byla v 12týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N=370) u mužských pacientů s chronickou zácpou hodnocena účinnost, bezpečnost a tolerance přípravku Resolor. Primární cílový parametr studie byl splněn: statisticky významně vyšší procento subjektů ve skupině s přípravkem Resolor (37,9 %) mělo v průměru ≥ 3 SCBM/týden ve srovnání se subjekty v léčebné skupině s placebem (17,7 %) ($p < 0,0001$) v průběhu 12týdenního dvojitě zaslepeného léčebného období. Bezpečnostní profil přípravku Resolor byl v souladu s tím, který byl pozorován u pacientek.

Dlouhodobá studie

Účinnost a bezpečnost přípravku Resolor u pacientů (ve věku ≥ 18 let) s chronickou zácpou byla hodnocena v 24-týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N=364). Podíl pacientů s průměrnou frekvencí ≥ 3 spontánních úplných stolic (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM) za týden (tzn. respondéři) během 24 týdnů dvojitě zaslepené léčebné fáze nebyl statisticky významný ($p=0,367$) mezi skupinou léčenou prukalopridem (25,1 %) a placebem (20,7 %). Rozdíl mezi léčebnými skupinami v průměrné frekvenci ≥ 3 SCBM za týden nebyl statisticky významný v průběhu Týdnů 1-12, což je v protikladu k 5 dalším multicentrickým, randomizovaným, dvojitě zaslepeným, 12-týdenním placebem kontrolovaným studiím, které prokazovaly u dospělých pacientů v tomto časovém bodě účinnost. Studie je proto považována za neprůkaznou z hlediska účinnosti. Nicméně souhrn údajů včetně dalších dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných 12-týdenních studií podporuje účinnost přípravku Resolor. Bezpečnostní profil přípravku Resolor v této 24-týdenní studii byl ve shodě s profilem z předchozích 12-týdenních studií.

Bylo prokázáno, že přípravek Resolor nezpůsobuje rebound fenomén ani nevyvolává závislost.

Důkladná studie QT

Byla provedena důkladná studie QT, hodnotící účinky přípravku Resolor na interval QT při terapeutických (2 mg) a supratherapeutických dávkách (10 mg), která srovnávala prukaloprid s účinky placeba a pozitivní kontroly. Tato studie neukázala významné rozdíly mezi přípravkem Resolor a placebem při žádné dávce na základě měření průměrného QT a profilové analýzy. To potvrdilo výsledky dvou placebem kontrolovaných QT studií. Ve dvojitě zaslepených klinických studiích byla incidence nežádoucích účinků souvisejících s QT a komorovou arytmií nízká a srovnatelná s placebem.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Resolor u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 18 let) s funkční zácpou byla hodnocena v 8týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N = 213), po níž následovala 16týdenní otevřená, komparátorem kontrolovaná (polyethylenglykol 4000) studie trvající až 24 týdny (N = 197). Podávaná počáteční dávka byla 0,04 mg/kg/den titrována od 0,02 do 0,06 mg/kg/den (na maximálně 2 mg denně) pro děti s hmotností ≤ 50 kg podávaná jako perorální roztok přípravku Resolor nebo odpovídající placebo. Dětem s hmotností > 50 kg byly podávány tablety přípravku Resolor 2 mg/den nebo odpovídající placebo.

Odpověď na léčbu byla definována jako průměrně ≥ 3 spontánní odchody stolice (SOS) za týden a průměrný počet epizod inkontinence stolice ≤ 1 za 2 týdny. Výsledky studie neprokázaly žádné rozdíly v účinnosti mezi přípravkem Resolor a placebem, s četností odpovědi 17 % a 17,8 %, v tomto pořadí ($P = 0,9002$). Přípravek Resolor byl obvykle dobře snášen. Incidence subjektů s nejméně 1 nežádoucí příhodou vzniklou při léčbě (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) u skupiny léčené přípravkem Resolor (69,8 %) byla podobná incidenci u skupiny dostávající placebo (60,7 %). Bezpečnostní profil přípravku Resolor u dětí byl celkově stejný jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Prukaloprid je rychle vstřebáván; po jedné perorální dávce 2 mg u zdravých pacientů bylo C_{\max} dosaženo za 2-3 hodiny. Absolutní perorální biologická dostupnost je > 90 %. Současné užívání s jídlem neovlivňuje perorální biologickou dostupnost prukalopridu.

Distribuce

Prukaloprid je rozsáhle distribuován a má rovnovážný distribuční objem ($V_{d_{ss}}$) 567 litrů. Prukaloprid se váže na plazmatické bílkoviny asi ze 30 %.

Biotransformace

Metabolismus není hlavní cestou eliminace prukalopridu. *In vitro* je metabolismus lidských jater velmi pomalý a nacházejí se pouze malá množství metabolitů. Ve studii perorální dávky s radioaktivně značeným prukalopridem u člověka byla malá množství sedmi metabolitů zjištěna v moči a ve stolici. Kvantitativně nejdůležitější vylučovaný metabolit, R107504, představoval 3,2 % a 3,1 % dávky v moči resp. stolici. Další metabolity identifikované a kvantifikované v moči a stolici byly R084536 (tvořený N-dealkylací), které představují 3 % dávky a produkty hydroxylace (3 % dávky) a N-oxidace (2 % dávky). Nezměněná léčivá látka tvořila asi 92 - 94 % celkové radioaktivity v plazmě. R107504, R084536 a R104065 (tvořený O-demetylací) byly identifikovány jako minoritní plazmatické metabolity.

Eliminace

Velká frakce léčivé látky je vylučována nezměněná (asi 60 - 65 % podané dávky v moči a přibližně 5 % ve stolici). Vylučování nezměněného prukalopridu ledvinami zahrnuje pasivní filtraci a aktivní sekreci. Plazmatická clearance prukalopridu je v průměru 317 ml/min. Jeho terminální poločas je asi jeden den. Rovnovážného stavu je dosaženo během tří až čtyř dnů. Při dávkování jednou denně s použitím 2 mg prukalopridu fluktuje rovnovážný stav plazmatické koncentrace mezi nejnižšími a nejvyššími hodnotami 2,5, resp. 7 ng/ml. Poměr akumulace po dávkování jednou denně se pohybuje od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukalopridu je proporcionální dávce v rámci terapeutického rozmezí a nad terapeutickým rozmezím (testováno do 20 mg). Prukaloprid jednou denně vykazuje časově nezávislou kinetiku při prodloužené léčbě.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetika

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že zjevná celková clearance prukalopridu byla v korelaci s clearancí kreatininu, ale věk, tělesná hmotnost, pohlaví a rasa neměly žádný vliv.

Starší osoby

Po dávkování jednou denně 1 mg byly vrcholové plazmatické koncentrace a AUC prukalopridu u starších osob o 26 % až 28 % vyšší než u mladých dospělých. Tento účinek je možné dát do souvislosti s porušenou funkcí ledvin u starších osob.

Porucha ledvin

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byly plazmatické koncentrace prukalopridu po jedné 2mg dávce v průměru o 25 %, resp. o 51 % vyšší u pacientů s mírnou (Cl_{CR} 50–79 ml/min), resp. střední (Cl_{CR} 25–49 ml/min) poruchou ledvin. U pacientů s těžkou poruchou ledvin ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) byly plazmatické koncentrace 2,3násobkem hladiny u zdravých pacientů (viz bod 4.2 a 4.4).

Porucha jater

Mimorenální eliminace přispívá k cca 35 % celkové eliminaci. V malé farmakokinetické studii byly hodnoty C_{\max} a AUC prukalopridu v průměru o 10-20 % vyšší u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými pacienty (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Rozšířené série studií farmakologické bezpečnosti se speciálním důrazem na kardiovaskulární parametry neukázaly žádné relevantní změny v hemodynamických a EKG parametrech (QTc) s výjimkou mírného zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku pozorovaného u prasat v anestezii po intravenózním podání a zvýšení krevního tlaku u psů při vědomí po intravenózním bolusu, což nebylo pozorováno u psů v anestezii ani po perorálním podání u psů, přičemž bylo dosaženo podobné plazmatické hladiny. Studie subkutánní neonatální/juvenilní toxicity provedené u potkanů starých 7 – 55 dnů ukázala hladinu NOAEL 10 mg/kg/den. Poměr expozice AUC_{0-24h} při NOAEL ve srovnání s dětmi (dávka asi 0,04 mg/kg denně) byl v rozsahu 21 a 71 a poskytuje adekvátní bezpečnostní mez pro klinickou dávku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa

Monohydrát laktosy

Triacetin

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/Al perforované jednodávkové blistry (označené kalendářem) obsahující 7 tablet. Jedno balení obsahuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 nebo 84 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 6. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Resolor 2 mg potahované tablety.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg prucalopridum (ve formě sukcinátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 156,75 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Bílé až téměř bílé bikonvexní tablety na jedné straně označené „PRU 2“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Resolor je indikován k symptomatické léčbě chronické zácpy u dospělých, u nichž neposkytují laxativa adekvátní úlevu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí: 2 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla, kdykoliv v průběhu dne.

Vzhledem ke specifickému mechanismu účinku prucalopridu (stimulace propulzivní motility) se neočekává, že by překročení denní dávky 2 mg zvýšilo účinnost.

Pokud není příjem prucalopridu jednou denně dostatečně účinný po 4 týdnech léčby, pacient(ka) by měl(a) být znovu vyšetřen(a) a měl by se zvážit přínos pokračování v léčbě.

Účinnost prucalopridu byla stanovena v dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích po dobu maximálně 3 měsíce. Účinnost po více než třech měsících nebyla v placebem kontrolovaných studiích prokázána (viz bod 5.1). V případě delší léčby by měl být přínos přehodnocován v pravidelných intervalech.

Zvláštní populace

Starší osoby (>65 let): Začněte 1 mg jednou denně (viz bod 5.2); pokud je to potřeba, dávku je možné zvýšit na 2 mg jednou denně.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin: Dávka pro pacienty s těžkou poruchou ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) je 1 mg jednou denně (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater: Pacienti se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) začínají na dávce 1 mg jednou denně, která se může zvýšit na 2 mg, pokud je to potřeba ke zlepšení účinnosti a pokud je dávka 1 mg dobře tolerována (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

Pediatrická populace: Resolor se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Poškození ledvin vyžadující dialýzu.
- Perforace nebo obstrukce střeva v důsledku strukturální nebo funkční poruchy stěny trávicího traktu, obstrukční ileus, těžké zánětlivé onemocnění intestinálního traktu, jako je Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a toxické megakolon/megarektum.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vylučování ledvinami je hlavní cesta eliminace prukalopridu (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou ledvin je doporučená dávka 1 mg (viz bod 4.2).

Vzhledem k omezeným údajům u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa a Pugh) je nutné při předepisování přípravku Resolor těmto pacientům postupovat s opatrností (viz bod 4.2).

Informace o bezpečnosti a účinnosti přípravku Resolor pro použití u pacientů s těžkou a klinicky nestabilní souběžnou chorobou (např. kardiovaskulární nebo plicní onemocnění, neurologické nebo psychiatrické poruchy, rakovina nebo AIDS a jiné endokrinní poruchy) jsou omezené. Při předepisování přípravku Resolor pacientům s těmito stavy je třeba opatrnosti, zejména při použití u pacientů s arytmiemi nebo ischemickou chorobou srdeční v anamnéze.

Při těžkém průjmu může být účinnost perorální antikoncepce snížena a doporučuje se použití dalších antikoncepčních metod, aby se zabránilo možnému selhání perorální antikoncepce (viz informace o preskripci perorální antikoncepce).

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Prukaloprid má nízký potenciál farmakokinetické interakce. Ve velké míře se v nezměněné formě vylučuje močí (přibližně 60 % dávky) a metabolismus *in vitro* je velmi pomalý.

V *in vitro* studiích na lidských jaterních mikrosomech prukaloprid v terapeuticky relevantních koncentracích neinhiboval specifickou aktivitu CYP450.

I když může být prukaloprid slabým substrátem pro P-glykoprotein (P-gp), není v klinicky relevantních koncentracích inhibátorem P-gp.

Účinky prukalopridu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Při současném podávání erythromycinu a prukalopridu bylo zjištěno 30% zvýšení plazmatických koncentrací erythromycinu. Mechanismus této interakce není jasný.

Prukaloprid neměl klinicky relevantní účinky na farmakokinetiku warfarinu, digoxinu, alkoholu, paroxetinu nebo perorální antikoncepce.

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku prukalopridu

Ketokonazol (200 mg dvakrát denně), potentní inhibitor CYP3A4 a P-gp, zvýšil systémovou expozici prukalopridu asi o 40 %. Tento účinek je příliš malý na to, aby byl klinicky relevantní. Interakce

podobného rozsahu lze očekávat u dalších potentních inhibitorů P-gp, jako je verapamil, cyklosporin A a chinidin.

Terapeutické dávky probenecidu, cimetidinu, erytromycinu a paroxetinu neovlivnily farmakokinetiku prukalopridu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby prukalopridem používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání prukalopridu těhotným ženám jsou omezené. V klinických studiích byly zaznamenány případy spontánního potratu, i když za přítomnosti jiných rizikových faktorů je vztah k prukalopridu neznámý. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (včetně těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje, porodu nebo postnatálního vývoje (viz bod 5.3). Používání přípravku Resolor se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Studie s lidmi prokázala, že je prukaloprid vylučován do mateřského mléka. Při terapeutických dávkách přípravku Resolor se neočekává žádný vliv na kojené novorozence nebo kojence. Vzhledem k absenci údajů u člověka u žen, které aktivně kojí při užívání přípravku Resolor, je na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Resolor.

Fertilita

Studie na zvířatech ukazují, že se nevyskytují žádné účinky na fertilitu muže nebo ženy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Resolor může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje vzhledem k tomu, že v klinických studiích byly pozorovány případy závratí a únavy, zejména během prvního dne léčby (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V integrované analýze 17 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studií byl přípravek Resolor podáván perorálně asi 3 300 pacientům s chronickou zácpou. Z těchto pacientů obdrželo více než 1 500 pacientů přípravek Resolor v doporučené dávce 2 mg denně, zatímco asi 1 360 pacientů bylo léčeno 4 mg prukalopridu denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s terapií přípravkem Resolor 2 mg byly bolesti hlavy (17,8 %) a gastrointestinální příznaky (bolesti břicha (13,7 %), nevolnost (13,7 %) a průjem (12,0 %)). Nežádoucí účinky se objevují zejména na začátku léčby a obvykle zmizí během několika dní pokračující léčby. Občas byly hlášeny další nežádoucí účinky. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V kontrolovaných klinických studiích při doporučené dávce 2 mg byly hlášeny následující nežádoucí účinky s frekvencemi popsány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence je vypočtena na základě integrované analýzy 17 dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií.

Tabulka 1: Nežádoucí lékové reakce (NLR) spojené s přípravkem Resolor		
Systém/Orgánová třída	Kategorie incidence	Nežádoucí léková reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě
	Méně časté	Třes, migréna
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem, bolest břicha
	Časté	Zvracení, dyspepsie, flatulence, abnormální gastrointestinální zvuky
	Méně časté	Rektální krvácení
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Polakisurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava
	Méně časté	Pyrexie, malátnost

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Po prvním dnu léčby byly nejčastější nežádoucí účinky hlášené s podobnou frekvencí (incidence odlišná ne více než 1 % mezi prukalopridem a placebem) v průběhu terapie přípravkem Resolor jako při podávání placeba, s výjimkou nevolnosti a průjmu, které se nadále objevovaly častěji během terapie přípravkem Resolor, ale méně výrazně (rozdíly v incidenci mezi přípravkem Resolor a placebem mezi 1,3 % resp. 3,4 %).

Palpitace byly hlášeny u 0,7 % pacientů s placebem, 0,9 % pacientů s 1 mg prukalopridu, 0,9 % pacientů s 2 mg prukalopridu a 1,9 % pacientů se 4 mg prukalopridu. Většina pacientů pokračovala v užívání prukalopridu. Podobně jako u jakéhokoliv nového příznaku by pacienti měli projednat nově vzniklé palpitace se svým lékařem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**

4.9 Předávkování

Ve studii se zdravými dobrovolníky byla léčba prukalopridem dobře tolerována při podávání v rostoucím titračním schématu do 20 mg jednou denně (10násobek doporučené terapeutické dávky). Předávkování může způsobit příznaky vyplývající z vystupňování známých farmakodynamických účinků prukalopridu a zahrnující bolesti hlavy, nevolnost a průjem. Pro předávkování přípravkem Resolor není k dispozici specifická léčba. Pokud by došlo k předávkování, pacient(ka) by měl(a) být léčen symptomaticky a měla by se podle potřeby zahájit podpůrná opatření. Nadměrná ztráta tekutin průjmem nebo zvracením může vyžadovat korekci elektrolytových poruch.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná laxativa, ATC kód: A06AX05.

Mechanismus účinku

Prukaloprid je dihydrobenzofurankarboxamid s gastrointestinálními prokinetickými účinky. Prukaloprid je selektivní agonista serotoninových (5-HT₄) receptorů s vysokou afinitou, což pravděpodobně vysvětluje jeho prokinetické účinky. Pouze při koncentracích převyšujících afinitu k receptoru 5-HT₄ minimálně 150krát byla *in vitro* detekována afinita k dalším receptorům. U potkanů indukoval prukaloprid *in vivo* při dávkách vyšších než 5 mg/kg (při hodnotách 30–70násobku klinické expozice nebo vyšších) hyperprolaktinémii antagonistickým účinkem na D2 receptor.

U psů alteruje prukaloprid motilitu tlustého střeva cestou stimulace serotoninového receptoru 5-HT₄: stimuluje motilitu proximální části tlustého střeva, zvyšuje gastroduodenální motilitu a akceleruje opožděné vyprazdňování žaludku. Dále jsou prukalopridem indukovány velké migrující kontrakce. To je ekvivalentní pohybům obsahu tlustého střeva u člověka a poskytuje hlavní propulzní sílu pro defekaci. U psů jsou pozorované účinky na gastrointestinální trakt citlivé k blokadě selektivními antagonisty receptoru 5-HT₄, což dokládá, že pozorované účinky jsou vyvolávány cestou selektivního ovlivnění receptorů 5-HT₄.

Tyto farmakodynamické účinky prukalopridu byly potvrzeny u subjektů s chronickou zácpou pomocí manometrie v nezaslepené, randomizované, zkřížené studii zaslepené pro odečítatele hodnotící účinek prukalopridu 2 mg a osmotického laxativa na motilitu tlustého střeva určenou počtem propagujících kontrakcí střeva o vysoké amplitudě (HAPC, označovaných také jako velké migrující kontrakce). Ve srovnání s léčbou zácpy působící prostřednictvím osmotického účinku zvyšovala prokinetická stimulace prukalopridem motilitu tlustého střeva měřenou počtem HAPC během prvních 12 hodin po užití hodnoceného přípravku. Klinická významnost nebo přínos tohoto mechanismu účinku ve srovnání s jinými laxativy nebyly hodnoceny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace

Účinnost přípravku Resolor byla stanovena ve třech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, 12týdenních, placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou zácpou (n = 1 279 u přípravku Resolor, 1 124 žen, 155 mužů). Dávky přípravku Resolor studované v každé z těchto tří studií byly 2 mg a 4 mg jednou denně. Primární koncový bod účinnosti byl podílem (%) pacientů, kteří dosáhli normalizace střevních pohybů definovaných jako průměr tří nebo více spontánních úplných pohybů střeva (SCBM) týdně v průběhu 12týdenního léčebného období.

Podíl pacientů, u kterých neposkytují laxativa dostatečnou úlevu, léčených doporučenou dávkou 2 mg přípravku Resolor (n = 458), u nichž bylo dosaženo v průměru ≥ 3 SCBM za týden, byl 31,0 % (týden 4) a 24,7 % (týden 12) versus 8,6 % (týden 4) a 9,2 % (týden 12) u placeba. Klinicky významného zlepšení ≥ 1 SCBM za týden, nejdůležitějšího sekundárního cílového parametru bodu účinnosti, bylo dosaženo u 51,0 % (týden 4) a 44,2 % (týden 12) léčených 2 mg přípravku Resolor versus 21,7 % (týden 4) a 22,6 % (týden 12) u pacientů s placebem.

Bylo také prokázáno, že účinek přípravku Resolor na spontánní pohyby střeva (SBM) je statisticky významnější než placebo vzhledem k podílu pacientů, kteří zaznamenali nárůst ≥ 1 SBM/týden v průběhu 12týdenního léčebného období. Ve 12. týdnu mělo 68,3 % pacientů léčených 2 mg přípravku Resolor průměrný nárůst ≥ 1 SBM/týden versus 37,0 % pacientů s placebem (p < 0,001 vs. placebo).

U všech tří studií vedla léčba přípravkem Resolor také k významnému zlepšení ve validované a pro chorobu specifické skupině příznakových parametrů (PAC-SYM), zahrnující příznaky břišní (nadýmání, diskomfort, bolest a křeče), stolice (neúplné pohyby střeva, falešný pocit nucení na stolicí,

tlačení, příliš tvrdá stolice, příliš málo stolice) a příznaky rektální (bolestivé pohyby střeva, pálení, krvácení/trhliny), stanovované ve 4. a 12. týdnu. Ve 4. týdnu činil podíl pacientů se zlepšením ≥ 1 oproti výchozí hodnotě v podstupnicích příznaků břišních, stolice a rektálních systému PAC-SYM 41,3 %, 41,6 %, resp. 31,3 % u pacientů léčených 2 mg přípravku Resolor ve srovnání s 26,9 %, 24,4 %, resp. 22,9 % u pacientů s placebem. Podobné výsledky byly pozorovány ve 12. týdnu: 43,4 %, 42,9 %, resp. 31,7 % u pacientů se 2 mg přípravku Resolor versus 26,9 %, 27,2 %, resp. 23,4 % u pacientů s placebem ($p < 0,001$ vs. placebo).

Významný přínos na mnoho parametrů kvality života, jako je stupeň spokojenosti s léčbou a střevními zvyklostmi, fyzickými a psychosociálními potížemi, obavami a starostmi, byl také pozorován při hodnocení v časových bodech ve 4. a 12. týdnu. Ve 4. týdnu byl v podstupnici hodnocení zácpy pacienta – spokojenost s kvalitou života (PAC-QOL) podíl pacientů se zlepšením ≥ 1 oproti výchozí hodnotě 47,7 % u pacientů léčených 2 mg přípravku Resolor ve srovnání se 20,2 % u pacientů s placebem. Podobné výsledky byly pozorovány ve 12. týdnu: 46,9 % u pacientů se 2 mg přípravku Resolor versus 19,0 % u pacientů s placebem ($p < 0,001$ vs. placebo).

Dále byla v 12týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N=370) u pacientů s chronickou zácpou hodnocena účinnost, bezpečnost a tolerance přípravku Resolor. Primární koncový parametr studie byl splněn: statisticky významně vyšší procento subjektů ve skupině s přípravkem Resolor (37,9 %) mělo v průměru ≥ 3 SCBM/týden ve srovnání se subjekty v léčebné skupině s placebem (17,7 %) ($p < 0,0001$) v průběhu 12týdenní dvojitě zaslepeného léčebného období. Bezpečnostní profil přípravku Resolor byl v souladu s tím, který byl pozorován u pacientek.

Dlouhodobá studie

Účinnost a bezpečnost přípravku Resolor u pacientů (ve věku ≥ 18 let) s chronickou zácpou byla hodnocena v 24-týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N=361). Podíl pacientů s průměrnou frekvencí ≥ 3 spontánních úplných stolic (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM) za týden (tzn. respondéři) během 24 týdnů dvojitě zaslepené léčebné fáze nebyl statisticky významný ($p=0,367$) mezi skupinou léčenou prukalopridem (25,1 %) a s placebem (20,7 %). Rozdíl mezi léčebnými skupinami v průměrné frekvenci ≥ 3 SCBM za týden nebyl statisticky významný v průběhu Týdnů 1-12, což je v protikladu k 5 dalšími multicentrickým, randomizovaným, dvojitě zaslepeným, 12-týdenním placebem kontrolovaným studiím, které prokazovaly u dospělých pacientů v tomto časovém bodě účinnost. Studie je proto považována za neprůkaznou z hlediska účinnosti. Nicméně souhrn údajů včetně dalších dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných 12-týdenních studií podporuje účinnost přípravku Resolor. Bezpečnostní profil přípravku Resolor v této 24-týdenní studii byl ve shodě s profilem z předchozích 12-týdenních studií.

Bylo prokázáno, že přípravek Resolor nezpůsobuje rebound fenomén ani nevyvolává závislost.

Důkladná studie QT

Byla provedena důkladná studie QT, hodnotící účinky přípravku Resolor na interval QT při terapeutických (2 mg) a supraterapeutických dávkách (10 mg), která srovnávala prukaloprid s účinky placeba a pozitivní kontroly. Tato studie neukázala významné rozdíly mezi přípravkem Resolor a placebem při žádné dávce na základě měření průměrného QT a profilové analýzy. To potvrdilo výsledky dvou placebem kontrolovaných QT studií. Ve dvojitě zaslepených klinických studiích byla incidence nežádoucích účinků souvisejících s QT a komorovou arytmií nízká a srovnatelná s placebem.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost přípravku Resolor u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 18 let) s funkční zácpou byla hodnocena v 8týdenní dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (N = 213), po níž následovala 16týdenní otevřená, komparátorem kontrolovaná (polyethylenglykol 4000) studie trvající až 24 týdny (N = 197). Podávaná počáteční dávka byla 0,04 mg/kg/den titrovaná od 0,02 do 0,06 mg/kg/den (na maximálně 2 mg denně) pro děti s hmotností ≤ 50 kg podávaná jako perorální roztok přípravku Resolor nebo odpovídající placebo. Dětem s hmotností > 50 kg byly podávány tablety přípravku Resolor 2 mg/den nebo odpovídající placebo.

Odpověď na léčbu byla definována jako průměrně ≥ 3 spontánní odchody stolice (SOS) za týden a průměrný počet epizod inkontinence stolice ≤ 1 za 2 týdny. Výsledky studie neprokázaly žádné rozdíly v účinnosti mezi přípravkem Resolor a placebem, s četností odpovědi 17 % a 17,8 %, v tomto pořadí ($P = 0,9002$). Přípravek Resolor byl obvykle dobře snášen. Incidence subjektů s nejméně 1 nežádoucí příhodou vzniklou při léčbě (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) u skupiny léčené přípravkem Resolor (69,8 %) byla podobná incidenci u skupiny dostávající placebo (60,7 %). Bezpečnostní profil přípravku Resolor u dětí byl celkově stejný jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Prukaloprid je rychle vstřebáván; po jedné perorální dávce 2 mg u zdravých pacientů bylo C_{\max} dosaženo za 2-3 hodiny. Absolutní perorální biologická dostupnost je > 90 %. Současné užívání s jídlem neovlivňuje perorální biologickou dostupnost prukalopridu.

Distribuce

Prukaloprid je rozsáhle distribuován a má rovnovážný distribuční objem ($V_{d_{ss}}$) 567 litrů. Prukaloprid se váže na plazmatické bílkoviny asi ze 30 %.

Biotransformace

Metabolismus není hlavní cestou eliminace prukalopridu. *In vitro* je metabolismus lidských jater velmi pomalý a nacházejí se pouze malá množství metabolitů. Ve studii perorální dávky s radioaktivně značeným prukalopridem u člověka byla malá množství sedmi metabolitů zjištěna v moči a ve stolici. Kvantitativně nejdůležitější vylučovaný metabolit, R107504, představoval 3,2 % a 3,1 % dávky v moči resp. stolici. Další metabolity identifikované a kvantifikované v moči a stolici byly R084536 (tvořený N-dealkylací) představují 3 % dávky a produkty hydroxylace (3 % dávky) a N-oxidace (2 % dávky). Nezměněná léčivá látka tvořila asi 92 - 94 % celkové radioaktivity v plazmě a pouze R107504, R084536 a R104065 (tvořený O-demetylací) byly identifikovány jako minoritní plazmatické metabolity.

Eliminace

Velká frakce léčivé látky je vylučována nezměněná (asi 60 - 65 % podané dávky v moči a asi 5 % ve stolici). Vylučování nezměněného prukalopridu ledvinami zahrnuje pasivní filtraci a aktivní sekreci. Plazmatická clearance prukalopridu je v průměru 317 ml/min. Jeho terminální poločas je asi jeden den. Rovnovážného stavu je dosaženo během tří až čtyř dnů. Při dávkování jednou denně s použitím 2 mg prukalopridu fluktuuje rovnovážný stav plazmatické koncentrace mezi nejnižšími a nejvyššími hodnotami 2,5, resp. 7 ng/ml. Poměr akumulace po dávkování jednou denně se pohybuje od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukalopridu je proporcionální dávce v rámci terapeutického rozmezí a nad terapeutickým rozmezím (testováno do 20 mg). Prukaloprid jednou denně vykazuje časově nezávislou kinetiku při prodloužené léčbě.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetika

Analýza populační farmakokinetiky ukázala, že zjevná celková clearance prukalopridu byla v korelaci s clearancí kreatininu, ale věk, tělesná hmotnost, pohlaví a rasa neměly žádný vliv.

Starší osoby

Po dávkování jednou denně 1 mg byly vrcholové plazmatické koncentrace a AUC prukalopridu u starších osob 26 % až 28 % vyšší než u mladých dospělých. Tento účinek je možné dát do souvislosti s porušenou funkcí ledvin u starších osob.

Porucha ledvin

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin byly plazmatické koncentrace prukalopridu po jedné 2mg dávce v průměru o 25 %, resp. o 51 % vyšší u pacientů s mírnou (Cl_{CR} 50–79 ml/min), resp. střední (Cl_{CR} 25–49 ml/min) poruchou ledvin. U pacientů s těžkou poruchou ledvin ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) byly plazmatické koncentrace 2,3násobkem hladiny u zdravých pacientů (viz bod 4.2 a 4.4).

Porucha jater

Mimorenální eliminace přispívá k cca 35 % celkové eliminaci. V malé farmakokinetické studii byly hodnoty C_{max} a AUC prukalopridu v průměru o 10-20 % vyšší u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater v porovnání se zdravými pacienty (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Rozšířené série studií farmakologické bezpečnosti se speciálním důrazem na kardiovaskulární parametry neukázaly žádné relevantní změny v hemodynamických a EKG parametrech (QTc) s výjimkou mírného zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku pozorovaného u prasat v anestezii po intravenózním podání a zvýšení krevního tlaku u psů při vědomí po intravenózním bolusu, což nebylo pozorováno u psů v anestezii ani po perorálním podání u psů, přičemž bylo dosaženo podobné plazmatické hladiny. Studie subkutánní neonatální/juvenilní toxicity provedené u potkanů starých 7 – 55 dnů ukázala hladinu NOAEL 10 mg/kg/den. Poměr expozice AUC_{0-24h} při NOAEL ve srovnání s dětmi (dávka asi 0,04 mg/kg denně) byl v rozsahu 21 a 71 a poskytuje adekvátní bezpečnostní mez pro klinickou dávku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa
Monohydrát laktosy
Triacetin
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Dávkovací blistry z Al/Al perforovaných jednotek (označené kalendářem) obsahující 7 tablet. Jedno balení obsahuje 7 x 1, 14 x 1,28 x 1 nebo 84 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 6. června 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP se předkládá každoročně až do prodloužení registrace.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Resolor 1 mg potahované tablety
prucalopridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg prucalopridum (ve formě sukcinátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 x 1 potahovaná tableta
14 x 1 potahovaná tableta
28 x 1 potahovaná tableta
84 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původních blistrech, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Resolor 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Resolor 2 mg potahované tablety
prucalopridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg prucalopridum (ve formě sukcinátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 x 1 potahovaná tableta
14 x 1 potahovaná tableta
28 x 1 potahovaná tableta
84 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původních blistrech, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Resolor 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Resolor 1 mg tablety
prucalopridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Po Út St Čt Pá So Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Resolor 2 mg tablety
prucalopridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. JINÉ

Po Út St Čt Pá So Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Resolor 1 mg potahované tablety Resolor 2 mg potahované tablety prucalopridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Resolor a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Resolor užívat
3. Jak se přípravek Resolor užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Resolor uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Resolor a k čemu se používá

Resolor obsahuje léčivou látku prucaloprid.

Resolor patří do skupiny léků zvyšujících motilitu střev (gastrointestinální prokinetika). Působí na svalstvo stěny střeva a pomáhá obnovovat normální funkci střev. Resolor se používá pro léčbu chronické zácpy u dospělých, u nichž nepůsobí dostatečně laxativa.

Nepoužívejte u dětí a dospívajících mladších 18 let.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Resolor užívat

Neužívejte přípravek Resolor

- jestliže jste alergický(á) na prucaloprid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže docházíte na dialýzu,
- jestliže u vás došlo k perforaci nebo obstrukci stěny střevní, těžkému zánětu trávicího traktu, jako je Crohnova choroba, ulcerózní kolitida nebo toxické megakolon/megarektum.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Resolor se porad'te se svým lékařem.

Dávejte zvláštní pozor při použití přípravku Resolor a porad'te se se svým lékařem:

- jestliže trpíte těžkým onemocněním ledvin,
- jestliže trpíte těžkým onemocněním jater,
- jestliže jste v současné době pod dohledem lékaře pro závažný zdravotní problém, jako je onemocnění plic nebo srdce, nervového systému nebo mentální problémy, rakovina, AIDS nebo hormonální porucha.

Pokud trpíte velmi těžkým průjmem, antikoncepční tablety nemusí fungovat správně a doporučuje se použití další metody antikoncepce. Viz pokyny v příbalové informaci pro pacienta k antikoncepčním tabletám, které užíváte.

Další léčivé přípravky a přípravek Resolor

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Resolor s jídlem a pitím

Resolor je možné užívat s jídlem a pitím nebo bez jídla a pití, kdykoliv v průběhu dne.

Těhotenství a kojení

Nedoporučuje se používat Resolor v průběhu těhotenství.

- Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři.
- Při používání přípravku Resolor používejte spolehlivou metodu antikoncepce k zabránění početí.
- Pokud přesto v průběhu léčby přípravkem Resolor otěhotníte, sdělte to svému lékaři.

Pokud kojíte, prukaloprid může přecházet do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem Resolor se nedoporučuje kojit. Poradte se o tom se svým lékařem.

Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by Resolor ovlivňoval vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně Resolor může někdy způsobovat závrať a únavu, zejména v první den léčby, a to by mohlo mít vliv na řízení a obsluhování strojů.

Přípravek Resolor obsahuje laktosu

Pokud vám váš lékař řekl, že vaše tělo netoleruje některé cukry, obraťte se na svého lékaře předtím, než začnete užívat tento lék.

3. Jak se přípravek Resolor užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně tak, jak je popsáno v tomto letáku nebo podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Resolor užívejte každý den tak dlouho, jak vám předepsal váš lékař.

Lékař může chtít zhodnotit váš stav a přínos pokračující léčby po prvních 4 týdnech, a potom v pravidelných intervalech.

Obvyklá dávka přípravku Resolor pro většinu pacientů je jedna 2mg tableta jednou denně.

Pokud je vám více než 65 let nebo trpíte závažným jaterním onemocněním, počáteční dávka je jedna 1mg tableta jednou denně, kterou může váš lékař zvýšit na 2 mg jednou denně, pokud to bude potřeba.

Váš lékař může také doporučit nižší dávku, jednu 1mg tabletu denně, pokud trpíte těžkým onemocněním ledvin.

Užívání vyšší dávky, než je doporučeno, nezajistí, že bude přípravek fungovat lépe.

Přípravek Resolor je určen pouze dospělým a neměli by ho užívat děti a dospívající mladší 18 let.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Resolor, než byste měl(a)

Je důležité, abyste dodržoval(a) dávkování tak, jak ho předepsal váš lékař. Pokud jste užil(a) více přípravku Resolor, než jste měl(a), je možné, že u vás dojde ke vzniku průjmu, bolesti hlavy a/nebo nevolnosti. Při průjmu pijte dostatek vody.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Resolor

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Vezměte si další dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Resolor

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Resolor, mohou se příznaky zácpy vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky se objevují zejména na začátku léčby a obvykle zmizí během několika dní pokračující léčby.

Velmi často byly pozorovány následující nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí): bolest hlavy, pocit nevolnosti, průjem a bolesti břicha.

Často byly pozorovány následující nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí): snížená chuť k jídlu, závratě, zvracení, porucha trávení (dyspepsie), nadměrný odchod větrů, abnormální střevní zvuky, únava.

Také byly pozorovány následující méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí): třes, bušení srdce, krvácení z rekta, zvýšená frekvence močení (polakisurie), horečka a pocit nevolnosti. Pokud dojde k bušení srdce, řekněte to prosím svému lékaři.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Resolor uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru za „EXP“ a na krabičce za „použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním blistrovém balení, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Resolor obsahuje

Léčivou látkou je prucaloprid.

Jedna potahovaná tableta přípravku Resolor 1 mg obsahuje 1 mg prucalopridum (ve formě sukcinátu).

Jedna potahovaná tableta přípravku Resolor 2 mg obsahuje 2 mg prucalopridum (ve formě sukcinátu).

Pomocnými látkami jsou:

monohydrát laktosy (viz bod 2), mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, hypromelosa, triacetin, oxid titaničitý (E171), makrogol. Tableta 2 mg obsahuje také červený oxid železitý (E172), žlutý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Jak přípravek Resolor vypadá a co obsahuje toto balení

Resolor 1 mg potahované tablety jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety na jedné straně označené „PRU 1“.

Resolor 2 mg potahované tablety jsou růžové kulaté tablety na jedné straně označené „PRU 2“.

Přípravek Resolor je dodáván v jednodávkovém perforovaném Al/Al blistru (označeném kalendářem) obsahujícím 7 tablet. Jedno balení obsahuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 nebo 84 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irsko

Tel: +800 66838470

E-mail: medinfoEMEA@takeda.com

Výrobce

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Belgie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>