

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Resolor 1 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg prukaloprida (u obliku prukalopridsukcinata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 142,5 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele do bjelkaste, okrugle, bikonveksne tablete s oznakom "PRU 1" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Resolor je indiciran za simptomatsko liječenje kronične konstipacije u odraslih u kojih se laksativima nije uspjelo postići odgovarajuće olakšanje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: 2 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje, u bilo koje doba dana.

Zbog posebnog načina djelovanja prukaloprida (stimulacija propulzivnih kretnji), ne očekuje se da bi dnevna doza veća od 2 mg povećala djelotvornost.

Ako uzimanje prukaloprida jedanput na dan ne bude djelotvorno nakon 4 tjedna liječenja, bolesnika treba ponovno pregledati i razmotriti korist od nastavka liječenja.

Djelotvornost prukaloprida ustanovljena je u dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca. Djelotvornost nakon tri mjeseca nije dokazana u placebom kontroliranim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). U slučaju duljeg liječenja, korist od liječenja treba procjenjivati u redovitim vremenskim razmacima.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od > 65 godina): Započeti s 1 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2); po potrebi se doza može povisiti na 2 mg jedanput na dan.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) doza je 1 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre: Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) počinju s dozom od 1 mg jedanput na dan i ta se doza po potrebi može povisiti na 2 mg kako bi se poboljšala djelotvornost te ako se doza od 1 mg dobro podnosi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija: Resolor se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Peroralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Oštećenje bubrega koje zahtijeva dijalizu.
- Perforacija ili opstrukcija crijeva zbog strukturnog ili funkcionalnog poremećaja stijenke crijeva, opstruktivnog ileusa, teških upalnih stanja crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis i toksični megakolon/megarektum.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izlučivanje putem bubrega glavni je put uklanjanja prukaloprida (vidjeti dio 5.2). U osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se doza od 1 mg (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) treba pristupiti s oprezom kad im se propisuje Resolor, zbog ograničenih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Ograničene su informacije o sigurnosti i djelotvornosti Resolora u bolesnika s teškom i klinički nestabilnom popratnom bolešću (npr. kardiovaskularna ili plućna bolest, neurološki ili psihijatrijski poremećaji, rak ili SIDA i drugi endokrini poremećaji). Potreban je oprez kad se Resolor propisuje bolesnicima s ovim stanjima, osobito kada se koristi u bolesnika s aritmijama ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi.

U slučaju jakog proljeva, djelotvornost oralnih kontraceptiva može biti smanjena pa se preporučuje uporaba dodatne kontracepcijske metode da se spriječi mogući neuspjeh oralne kontracepcije (vidjeti informacije o propisivanju oralnih kontraceptiva).

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prukaloprid ima niski potencijal za farmakokinetičke interakcije. Opsežno se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku (približno 60% doze), a *in vitro* mu je metabolizam jako spor.

Prukaloprid nije inhibirao specifičnu aktivnost CYP450 u ispitivanjima *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pri terapijski važnim koncentracijama.

Iako prukaloprid može biti slabi supstrat P-glikoproteina (P-gp), u klinički važnim koncentracijama nije inhibitor P-gp-a.

Učinci prukaloprida na farmakokinetiku drugih lijekova

Koncentracija eritromicina u plazmi bila je povišena za 30% tijekom istovremene primjene prukaloprida. Mehanizam ove interakcije nije jasan.

Prukaloprid nema klinički važnih učinaka na farmakokinetiku varfarina, digoksina, alkohola, paroksetina i oralnih kontraceptiva.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku prukaloprida

Ketokonazol (200 mg dvaput na dan), jaki inhibitor enzima CYP3A4 i P-gp-a, povisio je sistemska izloženost prukalopridu za približno 40%. Ovaj je učinak preslab da bi bio klinički važan. Interakcije sličnog opsega mogu se očekivati s drugim jakim inhibitorima P-gp-a kao što su verapamil, ciklosporin A i kinidin.

Terapijske doze probenecida, cimetidina, eritromicina i paroksetina nisu utjecale na farmakokinetiku prukaloprida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju za vrijeme liječenja prukalopridom.

Trudnoća

Podaci o primjeni prukaloprida u trudnica su ograničeni. Tijekom kliničkih ispitivanja opaženi su slučajevi spontanih pobačaja, no zbog prisutnosti drugih čimbenika rizika njihova povezanost s prukalopridom nije poznata. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (uključujući trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, okot i postnatalni razvoj) (vidjeti dio 5.3). Resolor se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Ispitivanje u ljudi pokazalo je da se prukaloprid izlučuje u majčino mlijeko. Ne očekuje se da će Resolor u terapijskim dozama utjecati na dojeno novorođenče/dojenče. Budući da nema podataka u žena koje doje dok uzimaju Resolor, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Resolor uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazuju da nema utjecaja na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Resolor može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, budući da su u kliničkim ispitivanjima opaženi omaglica i umor, osobito tijekom prvog dana liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U integriranoj analizi 17 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja, približno 3300 bolesnika s kroničnom konstipacijom peroralno je dobivalo Resolor. Među njima je preko 1500 bolesnika primilo Resolor u preporučenoj dozi od 2 mg na dan, dok je oko 1360 bolesnika bilo liječeno dozom od 4 mg prukaloprida na dan. Najčešće prijavljene nuspojave povezane s terapijom lijekom Resolor 2 mg jesu glavobolja (17,8%) i gastrointestinalni simptomi (bol u trbuhu (13,7%), mučnina (13,7%) i proljev (12,0%)). Nuspojave pretežno nastaju na početku terapije i obično nestaju u roku od nekoliko dana s nastavkom liječenja. Povremeno su zabilježene i druge nuspojave. Većina nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta.

Tabelarni popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima preporučene doze od 2 mg učestalosti koja odgovara sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Učestalost se izračunala na temelju integrirane analize 17 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Tablica 1: Nuspojave povezane s lijekom Resolor		
Klasifikacija organskih sustava	Kategorija incidencije	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	tremor, migrena
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vertoglavica
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev, bol u trbuhu
	često	povraćanje, dispepsija, flatulencija, neprirodni probavni zvukovi
	manje često	rektalno krvarenje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	polakizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
	manje često	pireksija, malaksalost

Opis odabranih nuspojava

Nakon prvog dana liječenja, najčešće nuspojave tijekom terapije lijekom Resolor bile su prijavljene sličnom učestalosti kao i uz placebo (razlika u incidenciji između prukaloprida i placeba nije bila veća od 1%), s izuzetkom mučnine i proljeva koji su i dalje bili češći kod terapije lijekom Resolor, ali manje izraženi (razlike u incidenciji između lijeka Resolor i placeba od 1,3% odnosno 3,4%).

Palpitacije su bile zabilježene u 0,7% bolesnika koji su primali placebo, 0,9% bolesnika koji su uzimali 1 mg prukaloprida, 0,9% bolesnika koji su uzimali 2 mg prukaloprida i 1,9% bolesnika koji su uzimali 4 mg prukaloprida. Većina bolesnika nastavila je uzimati prukaloprid. Bolesnici trebaju obavijestiti svog liječnika o novonastalim palpitacijama, kao i o svakom novom simptomu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U ispitivanju u zdravih dobrovoljaca, liječenje prukalopridom dobro se podnosilo kad je davan u postupno sve većoj dozi do 20 mg jedanput na dan (doza 10 puta veća od preporučene terapijske doze). Predoziranje može rezultirati simptomima koji su posljedica pojačanih poznatih farmakodinamičkih učinaka prukaloprida, a uključuju glavobolju, mučninu i proljev. Posebno liječenje predoziranja lijekom Resolor nije dostupno. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere. Korekcija poremećaja elektrolita može biti potrebna u slučaju opsežnog gubitka tekućine zbog proljeva ili povraćanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za konstipaciju, ATK oznaka: A06AX05.

Mehanizam djelovanja

Prukaloamid je dihidrobenzofurankarboksamid s gastrointestinalnim prokinetičkim djelovanjem. Prukaloamid je selektivni agonist visokog afiniteta prema serotoninima (5-HT₄), što najvjerojatnije objašnjava njegove prokinetičke učinke. *In vitro* je otkriven afinitet za druge receptore, ali samo pri koncentracijama koje su bile 150 puta veće od njegovog afiniteta prema receptorima 5-HT₄. U štakora je prukaloamid, u dozama većima od 5 mg/kg (najmanje 30-70 puta više od kliničke izloženosti), *in vivo*, izazvao hiperprolaktinemiju prouzročenu antagonističkim djelovanjem na D₂ receptore.

Prukaloamid u pasa mijenja obrazac motiliteta kolona putem stimulacije serotoninima 5-HT₄ receptora: stimulira motilitet proksimalnog kolona, pojačava gastroduodenalni motilitet i ubrzava odgođeno pražnjenje želuca. Nadalje, prukaloamid izaziva opsežne migrirajuće kontrakcije. One odgovaraju velikim kretanjima debelog crijeva u ljudi i osiguravaju glavnu propulzivnu silu kod defekacije. Opaženi učinci na gastrointestinalni trakt u pasa osjetljivi su na blokadu selektivnim antagonistima receptora 5-HT₄, što pokazuje da opaženi učinci nastaju putem selektivnog djelovanja na receptore 5-HT₄.

Navedeni farmakodinamički učinci prukaloamida potvrđeni su u ljudskih ispitanika s kroničnom konstipacijom upotrebom manometrije u otvorenom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju sa "zaslijepljenom" osobom koja očitava nalaz, u kojem se ispitivao učinak prukaloamida od 2 mg i osmotskog laksativa na motilitet kolona, određen prema broju propagirajućih kontrakcija kolona velikih amplituda (engl. *high-amplitude propagating contractions*, HAPC, poznate i pod nazivom opsežne migrirajuće kontrakcije). U usporedbi s liječenjem konstipacije koje ima osmotsko djelovanje, prokinetička stimulacija prukaloamidom povećala je motilitet kolona, što je izmjereno brojem HAPC-a tijekom prvih 12 sati nakon unosa ispitivanog lijeka. Nije ispitan klinički značaj ili korist tog mehanizma djelovanja u usporedbi s drugim laksativima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasla populacija

Djelotvornost lijeka Resolor ustanovljena je u tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana u ispitanika s kroničnom konstipacijom (lijek Resolor je primalo n = 1279; 1124 žena i 155 muškaraca). U svakom od ova tri ispitivanja ispitane su doze lijeka Resolor od 2 mg i 4 mg jedanput na dan. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio (%) ispitanika koji su postigli normalizaciju pražnjenja crijeva definiranu kao prosječno tri ili više spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan u 12-tjednom razdoblju liječenja.

Udio žena u kojih laksativi nisu uspjeli osigurati odgovarajuće olakšanje liječenih preporučenom dozom od 2 mg lijeka Resolor (n = 458) koje su postigle prosječno ≥ 3 spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan iznosio je 31,0% (4. tjedan) i 24,7% (12. tjedan), u usporedbi s 8,6% (4. tjedan) i 9,2% (12. tjedan) onih na placebo. Klinički značajno poboljšanje od ≥ 1 spontanog potpunog pražnjenja crijeva na tjedan, najvažnije sekundarne mjere ishoda djelotvornosti, postiglo je 51,0% (4. tjedan) i 44,2% (12. tjedan) bolesnika liječenih dozom od 2 mg lijeka Resolor u usporedbi s 21,7% (4. tjedan) i 22,6% (12. tjedan) bolesnika na placebo.

Učinak lijeka Resolor na spontano pražnjenje crijeva također se pokazao statistički superiornim placebo u dijelu bolesnika koji su imali povećanje od ≥ 1 spontanog pražnjenja crijeva na tjedan u 12-tjednom razdoblju liječenja. U 12. tjednu, 68,3% bolesnika liječenih s 2 mg lijeka Resolor imalo je

prosječno povećanje od ≥ 1 spontanog pražnjenja crijeva na tjedan u usporedbi s 37,0% bolesnika na placebo ($p < 0,001$ naspram placeba).

U sva je tri ispitivanja liječenje lijekom Resolor rezultiralo i značajnim poboljšanjem validiranih mjera niza simptoma specifičnih za bolest (PAC-SYM), uključujući trbušne simptome (nadutost, nelagoda, bol i grčevi), stolicu (nepotpuno pražnjenje crijeva, lažna uzbuna, naprezanje, pretvrda stolica, premala stolica) i rektalne simptome (bolno pražnjenje crijeva, žarenje, krvarenje/razdor), koji su se određivali u 4. i 12. tjednu ispitivanja. U 4. tjednu, udio bolesnika s poboljšanjem od ≥ 1 naspram početne vrijednosti na PAC-SYM podljestvicama trbušnih simptoma, stolice i rektalnih simptoma bio je 41,3%, 41,6% odnosno 31,3% u bolesnika liječenih lijekom Resolor 2 mg u usporedbi s 26,9%, 24,4% odnosno 22,9% u bolesnika na placebo. Slični rezultati primijećeni su u 12. tjednu: 43,4%, 42,9% odnosno 31,7% u bolesnika na lijeku Resolor 2 mg naspram 26,9%, 27,2% odnosno 23,4% u bolesnika na placebo ($p < 0,001$ naspram placeba).

Bila je primijećena i značajna korist u mnogim mjerama kvalitete života, kao što su stupanj zadovoljstva liječenjem i crijevnim navikama, tjelesna i psihosocijalna nelagoda te zabrinutost, kako u 4. tjednu tako i u 12. tjednu procjene. U 4. tjednu, udio bolesnika s poboljšanjem od ≥ 1 naspram početne vrijednosti u Procjeni zatvora bolesnika - Podljestvica zadovoljstva kvalitetom života (PAC-QOL) bio je 47,7% u bolesnika liječenih lijekom Resolor 2 mg u usporedbi s 20,2% u bolesnika na placebo. Slični rezultati primijećeni su u 12. tjednu: 46,9% u bolesnika na lijeku Resolor 2 mg naspram 19,0% u bolesnika na placebo ($p < 0,001$ naspram placeba).

Nadalje, djelotvornost, sigurnost i podnošljivost lijeka Resolor u muških bolesnika s kroničnom konstipacijom procijenjene su u 12-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (N=370). Postignut je primarni ishod ispitivanja: statistički značajno viši postotak ispitanika u skupini liječenoj lijekom Resolor (37,9%) imao je prosječno ≥ 3 potpunih pražnjenja crijeva na tjedan, u usporedbi s ispitanicima u skupini koja je liječena placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) u 12-tjednom, dvostruko slijepom razdoblju liječenja. Sigurnosni profil lijeka Resolor bio je konzistentan s onim opaženim u ženskih ispitanika.

Dugoročno ispitivanje

Djelotvornost i sigurnost lijeka Resolor u bolesnika (u dobi od ≥ 18 godina) s kroničnom konstipacijom procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedana (N=361). Udio ispitanika s prosječnom tjednom učestalosti od tri ili više spontanih potpunih pražnjenja crijeva na tjedan (tj. ispitanici koji su odgovorili na terapiju) u 24-tjednoj, dvostruko slijepoj fazi liječenja nije se statistički razlikovao ($p = 0,367$) u skupini ispitanika liječenoj lijekom Resolor (25,1%) u usporedbi sa skupinom ispitanika koji su primali placebo (20,7%). Razlika između ispitivanih skupina u prosječnoj tjednoj učestalosti od tri ili više spontanih potpunih pražnjenja crijeva na tjedan nije bila statistički značajna u tjednima 1.-12., što nije u skladu s 5 ostalih multicentričnih, randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od 12 tjedana koja su dokazala djelotvornost u toj vremenskoj točki u odraslih bolesnika. Smatra se stoga da u ispitivanju nije konačno ustanovljena djelotvornost. Međutim, ukupni podaci, uključujući ostala dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, podupiru djelotvornost lijeka Resolor. Sigurnosni profil lijeka Resolor u tom 24-tjednom ispitivanju u skladu je s opaženim u prethodnim 12-tjednim ispitivanjima.

Pokazalo se da Resolor ne dovodi do povratnog (engl. *rebound*) fenomena i ne izaziva ovisnost.

Ispitivanje QT

Provedeno je temeljito ispitivanje utjecaja na QT-interval da bi se ocijenili učinci lijeka Resolor na QT interval u terapijskim (2 mg) i supraterapijskim dozama (10 mg) i usporedili s učincima placebo i pozitivne kontrole. U ovom se ispitivanju, na temelju prosjeka izmjerenih QT vrijednosti i analize netipičnih vrijednosti (engl. *outliers*), nisu pokazale značajne razlike između lijeka Resolor i placebo ni kod jedne doze. To potvrđuje rezultate dva placebo kontrolirana ispitivanja QT intervala. U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima, incidencija nuspojava povezanih s QT intervalom i ventrikularnih aritmija bila je niska i usporediva s onom uz placebo.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Resolor u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 18 godina) s funkcionalnom konstipacijom procijenjene su u 8-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (N= 213), nakon čega je uslijedilo otvoreno ispitivanje kontrolirano s usporednim lijekom (polietilenglikol 4000) u trajanju do 24 tjedana (N= 197). Primijenjena početna doza bila je 0,04 mg/kg/dan, titrirana između 0,02 i 0,06 mg/kg/dan (do najviše 2 mg dnevno) za djecu tjelesne težine ≤ 50 kg davana u obliku oralne otopine lijeka Resolor ili odgovarajućeg placeba. Djeca tjelesne težine > 50 kg primala su 2 mg/dan lijeka Resolor u obliku tableta ili odgovarajućeg placeba.

Odgovor na liječenje definiran je kao prosječno ≥ 3 spontanih pražnjenja crijeva na tjedan i prosječno ≤ 1 epizode fekalne inkontinencije u dva tjedna. Rezultati ispitivanja nisu pokazali razlike u djelotvornosti između lijeka Resolor i placeba, sa stopama odgovora 17% odnosno 17,8% (P= 0,9002). Resolor se općenito dobro podnosio. Incidencija ispitanika s najmanje 1 štetnim događajem izazvanim liječenjem bila je slična kod skupine liječene lijekom Resolor (69,8%) i skupine liječene placebom (60,7%). Sveukupno, sigurnosni profil lijeka Resolor u djece bio je isti kao i u odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Prukaloamid se brzo apsorbira; nakon jednokratne peroralne primjene doze od 2 mg u zdravih ispitanika, C_{max} postignut je u roku od 2-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost je nakon peroralne primjene > 90%. Istovremeno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost prukaloamida primijenjenog peroralno.

Distribucija

Prukaloamid se opsežno distribuira i ima volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) od 567 litara. Oko 30% prukaloamida veže se za proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolizam nije glavni put eliminacije prukaloamida. *In vitro* je metabolizam u ljudskoj jetri vrlo spor i pronalaze se samo male količine metabolita. U ispitivanju peroralne doze u ljudi pomoću prukaloamida označenog radioizotopom, otkrivene su male količine sedam metabolita u mokraći i stolici. Količinski najvažniji metabolit u ekskretima, R107504, odgovoran je za 3,2% i 3,1% doze u mokraći odnosno u stolici. Drugi metaboliti utvrđeni i kvantificirani u mokraći i stolici bili su R084536 (koji nastaje N-dealkilacijom) odgovoran za 3% doze i produkti hidrosilacije (3% doze) i N-oksidacije (2% doze). Neizmijenjena djelatna tvar predstavljala je oko 92-94% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Metaboliti R107504, R084536 i R104065 (koji nastaju O-demetilacijom) ustanovljeni su kao manje prisutni u plazmi.

Eliminacija

Veliki postotak djelatne tvari izluči se u neizmijenjenom obliku (oko 60%-65% primijenjene doze u mokraći i približno 5% u stolici). Izlučivanje neizmijenjenog prukaloamida putem bubrega uključuje i pasivnu filtraciju i aktivnu sekreciju. Klirens plazme od prukaloamida prosječno iznosi 317 ml/min. Terminalni poluvijek mu je oko jedan dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar tri do četiri dana. Kod liječenja jedanput na dan dozom od 2 mg, koncentracije prukaloamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže fluktuiraju između najniže vrijednosti od 2,5 ng/ml i vršne vrijednosti od 7 ng/ml. Omjer nakupljanja nakon primjene jedanput na dan kretao se od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukaloamida razmjerna je dozi unutar i izvan terapijskog raspona (ispitano za doze do 20 mg). Tijekom produljenog liječenja, prukaloamid primijenjen jedanput na dan pokazuje kinetiku neovisnu o vremenu.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je prividni ukupni klirens prukaloamida korelirao s klirensom kreatinina, ali da dob, tjelesna težina, spol i rasa nisu imali nikakav utjecaj.

Starije osobe

Nakon primjene doze od 1 mg jedanput na dan, vršne koncentracije u plazmi i AUC prukaloprida u starijih osoba bili su 26% do 28% veći nego u mlađih odraslih osoba. Taj se učinak može pripisati slabijoj funkciji bubrega u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, koncentracije prukaloprida u plazmi nakon jednokratne doze od 2 mg bile su u prosjeku 25% veće u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{CR} 50-79 ml/min) i 51% veće kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (Cl_{CR} 25-49 ml/min). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), koncentracije u plazmi bile su 2,3 puta veće od onih u zdravih ispitanika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nerenalna eliminacija pridonosi približno 35% ukupnoj eliminaciji. U malom farmakokinetičkom ispitivanju, C_{max} i AUC prukaloprida bili su u prosjeku 10-20% viši u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Prošireni niz ispitivanja sigurnosne farmakologije s posebnim naglaskom na kardiovaskularne parametre nije pokazao važne promjene hemodinamičkih i elektrokardiografskih parametara (QTc). Izuzetak je umjereni povišenje srčane frekvencije i krvnog tlaka opaženo u anestetiziranih svinja nakon intravenske primjene i povišenje krvnog tlaka u budnih pasa nakon intravenske bolus injekcije, koje nije bilo opaženo u anestetiziranih pasa ili nakon peroralne primjene u pasa u kojih su postignute slične razine u plazmi. Ispitivanje neonatalne/juvenilne toksičnosti sa supkutanom primjenom na štakorima u dobi od 7 do 55 dana starosti rezultiralo je dozom bez zapaženog štetnog učinka (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) od 10 mg/kg/dan. Omjer izloženosti AUC_{0-24h} pri NOAEL-u u usporedbi s djecom (primijenjena je doza od približno 0,04 mg/kg dnevno) kretao se u rasponu od 21 do 71, pružajući odgovarajuće granice sigurnosti za kliničku dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
laktoza hidrat
triacetin
titanijev dioksid (E171)
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (kalendarski označeni) koji sadrže 7 tableta. Jedno pakiranje sadrži 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ili 84 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Resolor 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg prukaloprida (u obliku sukcinata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 156,75 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete s oznakom "PRU 2" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Resolor je indiciran za simptomatsko liječenje kronične konstipacije u odraslih u kojih se laksativima nije uspjelo postići odgovarajuće olakšanje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli: 2 mg jedanput na dan, s hranom ili bez nje, u bilo koje doba dana.

Zbog posebnog načina djelovanja prukaloprida (stimulacija propulzivnih kretnji), ne očekuje se da bi dnevna doza veća od 2 mg povećala djelotvornost.

Ako uzimanje prukaloprida jedanput na dan ne bude djelotvorno nakon 4 tjedna liječenja, bolesnika treba ponovno pregledati i razmotriti korist od nastavka liječenja.

Djelotvornost prukaloprida ustanovljena je u dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca. Djelotvornost nakon tri mjeseca nije dokazana u placebom kontroliranim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). U slučaju duljeg liječenja, korist od liječenja treba procjenjivati u redovitim vremenskim razmacima.

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od > 65 godina): Započeti s 1 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2); po potrebi se doza može povisiti na 2 mg jedanput na dan.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) doza je 1 mg jedanput na dan (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre: Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) počinju s dozom od 1 mg jedanput na dan i ta se doza po potrebi može povisiti na 2 mg kako bi se poboljšala djelotvornost te ako se doza od 1 mg dobro podnosi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija: Resolor se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Peroralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Oštećenje bubrega koje zahtijeva dijalizu.
- Perforacija ili opstrukcija crijeva zbog strukturnog ili funkcionalnog poremećaja stijenke crijeva, opstruktivnog ileusa, teških upalnih stanja crijeva, kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis i toksični megakolon/megarektum.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izlučivanje putem bubrega glavni je put uklanjanja prukaloprida (vidjeti dio 5.2). U osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se doza od 1 mg (vidjeti dio 4.2).

Bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) treba pristupiti s oprezom kad im se propisuje Resolor, zbog ograničenih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Ograničene su informacije o sigurnosti i djelotvornosti Resolora u bolesnika s teškom i klinički nestabilnom popratnom bolešću (npr. kardiovaskularna ili plućna bolest, neurološki ili psihijatrijski poremećaji, rak ili SIDA i drugi endokrini poremećaji). Potreban je oprez kad se Resolor propisuje bolesnicima s ovim stanjima, osobito kada se koristi u bolesnika s aritmijama ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi.

U slučaju jakog proljeva, djelotvornost oralnih kontraceptiva može biti smanjena pa se preporučuje uporaba dodatne kontracepcijske metode da se spriječi mogući neuspjeh oralne kontracepcije (vidjeti informacije o propisivanju oralnih kontraceptiva).

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prukaloprid ima niski potencijal za farmakokinetičke interakcije. Opsežno se izlučuje mokraćom u neizmijenjenom obliku (približno 60% doze), a *in vitro* mu je metabolizam jako spor.

Prukaloprid nije inhibirao specifičnu aktivnost CYP450 u ispitivanjima *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pri terapijski važnim koncentracijama.

Iako prukaloprid može biti slabi supstrat P-glikoproteina (P-gp), u klinički važnim koncentracijama nije inhibitor P-gp-a.

Učinci prukaloprida na farmakokinetiku drugih lijekova

Koncentracija eritromicina u plazmi bila je povišena za 30% tijekom istovremene primjene prukaloprida. Mehanizam ove interakcije nije jasan.

Prukaloprid nema klinički važnih učinaka na farmakokinetiku varfarina, digoksina, alkohola, paroksetina i oralnih kontraceptiva.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku prukaloprida

Ketokonazol (200 mg dvaput na dan), jaki inhibitor enzima CYP3A4 i P-gp-a, povisio je sistemsku izloženost prukalopridu za približno 40%. Ovaj je učinak preslab da bi bio klinički važan. Interakcije sličnog opsega mogu se očekivati s drugim jakim inhibitorima P-gp-a kao što su verapamil, ciklosporin A i kinidin.

Terapijske doze probenecida, cimetidina, eritromicina i paroksetina nisu utjecale na farmakokinetiku prukaloprida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju za vrijeme liječenja prukalopridom.

Trudnoća

Podaci o primjeni prukaloprida u trudnica su ograničeni. Tijekom kliničkih ispitivanja opaženi su slučajevi spontanih pobačaja, no zbog prisutnosti drugih čimbenika rizika njihova povezanost s prukalopridom nije poznata. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (uključujući trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, okot i postnatalni razvoj) (vidjeti dio 5.3). Resolor se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Ispitivanje u ljudi pokazalo je da se prukaloprid izlučuje u majčino mlijeko. Ne očekuje se da će Resolor u terapijskim dozama utjecati na dojeno novorođenče/dojenče. Budući da nema podataka u žena koje doje dok uzimaju Resolor, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Resolor uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazuju da nema utjecaja na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Resolor može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, budući da su u kliničkim ispitivanjima opažene omaglica i umor, osobito tijekom prvog dana liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U integriranoj analizi 17 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja, približno 3300 bolesnika s kroničnom konstipacijom peroralno je dobivalo Resolor. Među njima je preko 1500 bolesnika primilo Resolor u preporučenoj dozi od 2 mg na dan, dok je oko 1360 bolesnika bilo liječeno dozom od 4 mg prukaloprida na dan. Najčešće prijavljene nuspojave povezane s terapijom lijekom Resolor 2 mg jesu glavobolja (17,8%) i gastrointestinalni simptomi (bol u trbuhu (13,7%), mučnina (13,7%) i proljev (12,0%)). Nuspojave pretežno nastaju na početku terapije i obično nestaju u roku od nekoliko dana s nastavkom liječenja. Povremeno su zabilježene i druge nuspojave. Većina nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta.

Tabelarni popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima preporučene doze od 2 mg učestalosti koja odgovara sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti. Učestalost se izračunala na temelju integrirane analize 17 dvostruko slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja.

Tablica 1: Nuspojave povezane s lijekom Resolor		
Klasifikacija organskih sustava	Kategorija incidencije	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica
	manje često	tremor, migrena
Srčani poremećaji	manje često	palpitacije
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vertoglavica
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, proljev, bol u trbuhu
	često	povraćanje, dispepsija, flatulencija, neprirodni probavni zvukovi
	manje često	rektalno krvarenje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	polakizurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
	manje često	pireksija, malaksalost

Opis odabranih nuspojava

Nakon prvog dana liječenja, najčešće nuspojave tijekom terapije lijekom Resolor bile su prijavljene sličnom učestalosti kao i uz placebo (razlika u incidenciji između prukaloprida i placeba nije bila veća od 1%), s izuzetkom mučnine i proljeva koji su i dalje bili češći kod terapije lijekom Resolor, ali manje izraženi (razlike u incidenciji između lijeka Resolor i placeba od 1,3% odnosno 3,4%).

Palpitacije su bile zabilježene u 0,7% bolesnika koji su primali placebo, 0,9% bolesnika koji su uzimali 1 mg prukaloprida, 0,9% bolesnika koji su uzimali 2 mg prukaloprida i 1,9% bolesnika koji su uzimali 4 mg prukaloprida. Većina bolesnika nastavila je uzimati prukaloprid. Bolesnici trebaju obavijestiti svog liječnika o novonastalim palpitacijama, kao i o svakom novom simptomu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U ispitivanju u zdravim dobrovoljaca, liječenje prukalopridom dobro se podnosilo kad je davan u postupno sve većoj dozi do 20 mg jedanput na dan (doza 10 puta veća od preporučene terapijske doze). Predoziranje može rezultirati simptomima koji su posljedica pojačanih poznatih farmakodinamičkih učinaka prukaloprida, a uključuju glavobolju, mučninu i proljev. Posebno liječenje predoziranja lijekom Resolor nije dostupno. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere. Korekcija poremećaja elektrolita može biti potrebna u slučaju opsežnog gubitka tekućine zbog proljeva ili povraćanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za konstipaciju, ATK oznaka: A06AX05.

Mehanizam djelovanja

Prukaloiprid je dihidrobenzofurankarboksamid s gastrointestinalnim prokinetičkim djelovanjem. Prukaloiprid je selektivni agonist visokog afiniteta prema serotoninским receptorima (5-HT₄), što najvjerojatnije objašnjava njegove prokinetičke učinke. *In vitro* je otkriven afinitet za druge receptore, ali samo pri koncentracijama koje su bile 150 puta veće od njegovog afiniteta prema receptorima 5-HT₄. U štakora je prukaloiprid, u dozama većima od 5 mg/kg (najmanje 30-70 puta više od kliničke izloženosti), *in vivo*, izazvao hiperprolaktinemiju prouzročenu antagonističkim djelovanjem na D2 receptore.

Prukaloiprid u pasa mijenja obrazac motiliteta kolona putem stimulacije serotoninских 5-HT₄ receptora: stimulira motilitet proksimalnog kolona, pojačava gastroduodenalni motilitet i ubrzava odgođeno pražnjenje želuca. Nadalje, prukaloiprid izaziva opsežne migrirajuće kontrakcije. One odgovaraju velikim kretanjama debelog crijeva u ljudi i osiguravaju glavnu propulzivnu silu kod defekacije. Opaženi učinci na gastrointestinalni trakt u pasa osjetljivi su na blokadu selektivnim antagonistima receptora 5-HT₄, što pokazuje da opaženi učinci nastaju putem selektivnog djelovanja na receptore 5-HT₄.

Navedeni farmakodinamički učinci prukaloiprida potvrđeni su u ljudskih ispitanika s kroničnom konstipacijom upotrebom manometrije u otvorenom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju sa "zaslijepljenom" osobom koja očitava nalaz, u kojem se ispitivao učinak prukaloiprida od 2 mg i osmotskog laksativa na motilitet kolona, određen prema broju propagirajućih kontrakcija kolona velikih amplituda (engl. *high-amplitude propagating contractions*, HAPC, poznate i pod nazivom opsežne migrirajuće kontrakcije). U usporedbi s liječenjem konstipacije koje ima osmotsko djelovanje, prokinetička stimulacija prukaloipridom povećala je motilitet kolona, što je izmjereno brojem HAPC-a tijekom prvih 12 sati nakon unosa ispitivanog lijeka. Nije ispitano klinički značaj ili korist tog mehanizma djelovanja u usporedbi s drugim laksativima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasla populacija

Djelotvornost lijeka Resolor ustanovljena je u tri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana u ispitanika s kroničnom konstipacijom (lijek Resolor je primalo n = 1279; 1124 žena i 155 muškaraca). U svakom od ova tri ispitivanja ispitane su doze lijeka Resolor od 2 mg i 4 mg jedanput na dan. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio (%) ispitanika koji su postigli normalizaciju pražnjenja crijeva definiranu kao prosječno tri ili više spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan u 12-tjednom razdoblju liječenja.

Udio žena u kojih laksativi nisu uspjeli osigurati odgovarajuće olakšanje liječenih preporučenom dozom od 2 mg lijeka Resolor (n = 458) koje su postigle prosječno ≥ 3 spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan iznosio je 31,0% (4. tjedan) i 24,7% (12. tjedan), u usporedbi s 8,6% (4. tjedan) i 9,2% (12. tjedan) onih na placebo. Klinički značajno poboljšanje od ≥ 1 spontanog potpunog pražnjenja crijeva na tjedan, najvažnije sekundarne mjere ishoda djelotvornosti, postiglo je 51,0% (4. tjedan) i 44,2% (12. tjedan) bolesnika liječenih dozom od 2 mg lijeka Resolor u usporedbi s 21,7% (4. tjedan) i 22,6% (12. tjedan) bolesnika na placebo.

Učinak lijeka Resolor na spontano pražnjenje crijeva također se pokazao statistički superiornim placebo u dijelu bolesnika koji su imali povećanje od ≥ 1 spontanog pražnjenja crijeva na tjedan u 12-tjednom razdoblju liječenja. U 12. tjednu, 68,3% bolesnika liječenih s 2 mg lijeka Resolor imalo je

prosječno povećanje od ≥ 1 spontanog pražnjenja crijeva na tjedan u usporedbi s 37,0% bolesnika na placebo ($p < 0,001$ naspram placeba).

U sva je tri ispitivanja liječenje lijekom Resolor rezultiralo i značajnim poboljšanjem validiranih mjera niza simptoma specifičnih za bolest (PAC-SYM), uključujući trbušne simptome (nadutost, nelagoda, bol i grčevi), stolicu (nepotpuno pražnjenje crijeva, lažna uzbuna, naprezanje, pretvrda stolica, premala stolica) i rektalne simptome (bolno pražnjenje crijeva, žarenje, krvarenje/razdor), koji su se određivali u 4. i 12. tjednu ispitivanja. U 4. tjednu, udio bolesnika s poboljšanjem od ≥ 1 naspram početne vrijednosti na PAC-SYM podljestvicama trbušnih simptoma, stolice i rektalnih simptoma bio je 41,3%, 41,6% odnosno 31,3% u bolesnika liječenih lijekom Resolor 2 mg u usporedbi s 26,9%, 24,4% odnosno 22,9% u bolesnika na placebo. Slični rezultati primijećeni su u 12. tjednu: 43,4%, 42,9% odnosno 31,7% u bolesnika na lijeku Resolor 2 mg naspram 26,9%, 27,2% odnosno 23,4% u bolesnika na placebo ($p < 0,001$ naspram placeba).

Bila je primijećena i značajna korist u mnogim mjerama kvalitete života, kao što su stupanj zadovoljstva liječenjem i crijevnim navikama, tjelesna i psihosocijalna nelagoda te zabrinutost, kako u 4. tjednu tako i u 12. tjednu procjene. U 4. tjednu, udio bolesnika s poboljšanjem od ≥ 1 naspram početne vrijednosti u Procjeni zatvora bolesnika – Podljestvica zadovoljstva kvalitetom života (PAC-QOL) bio je 47,7% u bolesnika liječenih lijekom Resolor 2 mg u usporedbi s 20,2% u bolesnika na placebo. Slični rezultati primijećeni su u 12. tjednu: 46,9% u bolesnika na lijeku Resolor 2 mg naspram 19,0% u bolesnika na placebo ($p < 0,001$ naspram placebo).

Nadalje, djelotvornost, sigurnost i podnošljivost lijeka Resolor u muških bolesnika s kroničnom konstipacijom procijenjene su u 12-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (N=370). Postignut je primarni ishod ispitivanja: statistički značajno viši postotak ispitanika u skupini liječenoj lijekom Resolor (37,9%) imao je prosječno ≥ 3 potpunih pražnjenja crijeva na tjedan, u usporedbi s ispitanicima u skupini koja je liječena placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) u 12-tjednom, dvostruko slijepom razdoblju liječenja. Sigurnosni profil lijeka Resolor bio je konzistentan s onim opaženim u ženskih ispitanika.

Dugoročno ispitivanje

Djelotvornost i sigurnost lijeka Resolor u bolesnika (u dobi od ≥ 18 godina) s kroničnom konstipacijom procijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedana (N=361). Udio ispitanika s prosječnom tjednom učestalosti od tri ili više spontanih potpunih pražnjenja crijeva na tjedan (tj. ispitanici koji su odgovorili na terapiju) u 24-tjednoj, dvostruko slijepoj fazi liječenja nije se statistički razlikovao ($p = 0,367$) u skupini ispitanika liječenoj prukalopridom (25,1%) u usporedbi sa skupinom ispitanika koji su primali placebo (20,7%). Razlika između ispitivanih skupina u prosječnoj tjednoj učestalosti od tri ili više spontanih potpunih pražnjenja crijeva na tjedan nije bila statistički značajna u tjednima 1.-12., što nije u skladu s 5 ostalih multicentričnih, randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja u trajanju od 12 tjedana koja su dokazala djelotvornost u toj vremenskoj točki u odraslih bolesnika. Smatra se stoga da u ispitivanju nije konačno ustanovljena djelotvornost. Međutim, ukupni podaci, uključujući ostala dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, podupiru djelotvornost lijeka Resolor. Sigurnosni profil lijeka Resolor u tom 24-tjednom ispitivanju u skladu je s opaženim u prethodnim 12-tjednim ispitivanjima.

Pokazalo se da Resolor ne dovodi do povratnog (engl. *rebound*) fenomena i ne izaziva ovisnost.

Ispitivanje QT

Provedeno je temeljito ispitivanje utjecaja na QT-interval da bi se ocijenili učinci lijeka Resolor na QT interval u terapijskim (2 mg) i supraterapijskim dozama (10 mg) i usporedili s učincima placebo i pozitivne kontrole. U ovom se ispitivanju, na temelju prosjeka izmjerenih QT vrijednosti i analize netipičnih vrijednosti (engl. *outliers*), nisu pokazale značajne razlike između lijeka Resolor i placebo ni kod jedne doze. To potvrđuje rezultate dva placebo kontrolirana ispitivanja QT intervala. U dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima, incidencija nuspojava povezanih s QT intervalom i ventrikularnih aritmija bila je niska i usporediva s onom uz placebo.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Resolor u pedijatrijskim bolesnicima (u dobi od 6 mjeseci do 18 godina) s funkcionalnom konstipacijom procijenjene su u 8-tjednom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (N= 213), nakon čega je uslijedilo otvoreno ispitivanje kontrolirano s usporednim lijekom (polietilen glikol 4000) u trajanju do 24 tjedana (N= 197). Primijenjena je početna doza od 0,04 mg/kg/dan titrirana između 0,02 i 0,06 mg/kg/dan (do najviše 2 mg dnevno) za djecu tjelesne težine ≤ 50 kg davana u obliku oralne otopine lijeka Resolor ili odgovarajućeg placeba. Djeca tjelesne težine > 50 kg primala su 2 mg/dan lijeka Resolor u obliku tableta ili odgovarajućeg placeba.

Odgovor na liječenje definiran je kao prosječno ≥ 3 spontanih kompletnih pražnjenja crijeva na tjedan i prosječno ≤ 1 epizode fekalne inkontinencije u dva tjedna. Rezultati ispitivanja nisu pokazali razlike u učinkovitosti između lijeka Resolor i placeba, sa stopama odgovora 17% odnosno 17,8% (P= 0,9002). Resolor se općenito dobro podnosio. Učestalost ispitanika s najmanje 1 nuspojavom izazvanom liječenjem (TEAE) bila je slična kod skupine liječene lijekom Resolor (69,8%) i skupine liječene placebom (60,7%). Sveukupno, sigurnosni profil lijeka Resolor u djece bio je isti kao i u odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Prukaloamid se brzo apsorbira; nakon jednokratne peroralne primjene doze od 2 mg u zdravih ispitanika, C_{max} postignut je u roku od 2-3 sata. Apsolutna bioraspoloživost je nakon peroralne primjene > 90%. Istovremeno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost prukaloamida primijenjenog peroralno.

Distribucija

Prukaloamid se opsežno distribuira i ima volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) od 567 litara. Oko 30% prukaloamida veže se za proteine plazme.

Biotransformacija

Metabolizam nije glavni put eliminacije prukaloamida. *In vitro* je metabolizam u ljudskoj jetri vrlo spor i pronalaze se samo male količine metabolita. U ispitivanju peroralne doze u ljudi pomoću prukaloamida označenog radioizotopom, otkrivene su male količine sedam metabolita u mokraći i stolici. Količinski najvažniji metabolit u ekskretima, R107504, odgovoran je za 3,2% i 3,1% doze u mokraći odnosno u stolici. Drugi metaboliti utvrđeni i kvantificirani u mokraći i stolici bili su R084536 (koji nastaje N-dealkilacijom) odgovoran za 3% doze i produkti hidrosilacije (3% doze) i N-oksidacije (2% doze). Neizmijenjena djelatna tvar predstavljala je oko 92-94% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Metaboliti R107504, R084536 i R104065 (koji nastaju O-demetilacijom) ustanovljeni su kao manje prisutni u plazmi.

Eliminacija

Veliki postotak djelatne tvari izluči se u neizmijenjenom obliku (oko 60-65% primijenjene doze u mokraći i približno 5% u stolici). Izlučivanje neizmijenjenog prukaloamida putem bubrega uključuje i pasivnu filtraciju i aktivnu sekreciju. Klirens plazme od prukaloamida prosječno iznosi 317 ml/min. Terminalni poluvijek mu je oko jedan dan. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar tri do četiri dana. Kod liječenja jedanput na dan dozom od 2 mg, koncentracije prukaloamida u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže fluktuiraju između najniže vrijednosti od 2,5 ng/ml i vršne vrijednosti od 7 ng/ml. Omjer nakupljanja nakon primjene jedanput na dan kretao se od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukaloamida razmjerna je dozi unutar i izvan terapijskog raspona (ispitano za doze do 20 mg). Tijekom produljenog liječenja, prukaloamid primijenjen jedanput na dan pokazuje kinetiku neovisnu o vremenu.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je prividni ukupni klirens prukaloamida korelirao s klirensom kreatinina, ali da dob, tjelesna težina, spol i rasa nisu imali nikakav utjecaj.

Starije osobe

Nakon primjene doze od 1 mg jedanput na dan, vršne koncentracije u plazmi i AUC prukaloprida u starijih osoba bili su 26% do 28% veći nego u mlađih odraslih osoba. Taj se učinak može pripisati slabijoj funkciji bubrega u starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, koncentracije prukaloprida u plazmi nakon jednokratne doze od 2 mg bile su u prosjeku 25% veće u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (Cl_{CR} 50-79 ml/min) i 51% veće kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (Cl_{CR} 25-49 ml/min). U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), koncentracije u plazmi bile su 2,3 puta veće od onih u zdravih ispitanika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nerenalna eliminacija pridonosi približno 35% ukupnoj eliminaciji. U malom farmakokinetičkom ispitivanju, C_{max} i AUC prukaloprida bili su u prosjeku 10-20% viši u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Prošireni niz ispitivanja sigurnosne farmakologije s posebnim naglaskom na kardiovaskularne parametre nije pokazao važne promjene hemodinamičkih i elektrokardiografskih parametara (QTc). Izuzetak je umjereni povišenje srčane frekvencije i krvnog tlaka opaženo u anestetiziranih svinja nakon intravenske primjene i povišenje krvnog tlaka u budnih pasa nakon intravenske bolus injekcije, koje nije bilo opaženo u anestetiziranih pasa ili nakon peroralne primjene u pasa u kojih su postignute slične razine u plazmi. Ispitivanje neonatalne/juvenilne toksičnosti s potkožnom primjenom na štakorima u dobi od 7 do 55 dana starosti rezultiralo je dozom bez zapaženog štetnog učinka (engl. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) od 10 mg/kg/dan. Omjer izloženosti AUC_{0-24h} pri NOAEL-u u usporedbi s djecom (primijenjena je doza od približno 0,04 mg/kg dnevno) kretao se u rasponu od 21 do 71, pružajući odgovarajuće granice sigurnosti za kliničku dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
mikrokristalična celuloza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
laktoza hidrat
triacetin
titanijev dioksid (E171)
makrogol
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
bojilo indigo karmin *aluminum lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze (kalendarski označeni) koji sadrže 7 tableta. Jedno pakiranje sadrži 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ili 84 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. lipnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Janssen Cilag S.P.A.
Via C. Janssen
I-04100 Borgo San Michele (Latina)
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Dopunjeni Plan upravljanja rizikom podnosi se svake godine do obnove.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Resolor 1 mg filmom obložene tablete
prukaloprid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg prukaloprida (u obliku prukalopridsukcinata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
84 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Resolor 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Resolor 2 mg filmom obložene tablete
prukaloprid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg prukaloprida (u obliku prukalopridsukcinata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
84 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Resolor 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Resolor 1 mg tablete
prukaloprid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. DRUGO

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Resolor 2 mg tablete
prukaloprid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. DRUGO

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Resolor 1 mg filmom obložene tablete Resolor 2 mg filmom obložene tablete prukaloprid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Resolor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Resolor
3. Kako uzimati Resolor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Resolor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Resolor i za što se koristi

Resolor sadrži djelatnu tvar prukaloprid.

Resolor pripada skupini lijekova koji pojačavaju kretanje probavne cijevi (probavni prokinetici). On djeluje na mišićnu stijenku crijeva i pomaže da se ponovno uspostavi normalno funkcioniranje crijeva. Resolor se primjenjuje za liječenje kroničnog zatvora u odraslih u kojih laksativi ne djeluju dovoljno dobro.

Nije za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Resolor

Nemojte uzimati Resolor:

- ako ste alergični na prukaloprid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6),
- ako ste na bubrežnoj dijalizi,
- ako bolujete od perforacije (puknuća) ili opstrukcije (začepljenosti) crijeva ili teške upalne bolesti crijeva, kao što su Crohnova bolest, ulcerozni kolitis ili toksični megakolon/megarektum.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što uzmete Resolor, razgovarajte s liječnikom.

Budite posebno oprezni s lijekom Resolor i obratite se Vašem liječniku ako:

- bolujete od teške bolesti bubrega,
- bolujete od teške bolesti jetre,
- trenutačno ste pod liječničkim nadzorom zbog ozbiljnog zdravstvenog stanja, kao što su bolest pluća ili srca, problemi sa živčanim sustavom ili mentalnim zdravljem, rak, SIDA ili hormonski poremećaj.

Ako imate vrlo jak proljev, kontracepcijske tablete možda neće ispravno djelovati pa se preporučuje dodatna metoda kontracepcije. Pročitajte Uputu o lijeku za kontracepcijske tablete koje uzimate.

Drugi lijekovi i Resolor

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Resolor s hranom i pićem

Resolor se može uzimati s hranom i pićem ili bez njih, u bilo koje doba dana.

Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se koristiti Resolor tijekom trudnoće.

- Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili planirate imati dijete.
- Koristite pouzdanu metodu kontracepcije dok uzimate Resolor, kako biste spriječili trudnoću.
- Ako zatrudnite za vrijeme liječenja lijekom Resolor, obavijestite svog liječnika.

Ako dojite, prukaloprid može prijeći u majčino mlijeko. Za vrijeme liječenja lijekom Resolor, dojenje se ne preporučuje. Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete neki lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Resolor najvjerojatnije neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Međutim, Resolor može ponekad prouzročiti omaglicu i umor, osobito prvog dana liječenja, i to može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Resolor sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Resolor

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Uzimajte Resolor svaki dan onoliko dugo koliko Vam je to propisao liječnik.

Liječnik će možda htjeti provjeriti Vaše zdravstveno stanje i korist od nastavka liječenja nakon prva 4 tjedna te u redovitim vremenskim razmacima nakon toga.

Uobičajena doza lijeka Resolor za većinu je bolesnika jedna tableta od 2 mg jedanput na dan.

Ako ste stariji od 65 godina ili imate tešku bolest jetre, početna doza je jedna tableta od 1 mg jedanput na dan koju Vaš liječnik može po potrebi povišiti na 2 mg jedanput na dan.

Ako imate tešku bolest bubrega, liječnik Vam može preporučiti i dozu koja je niža od jedne tablete od 1 mg na dan.

Uzimanje doze koja je viša od preporučene neće pojačati djelovanje lijeka.

Resolor je namijenjen samo odraslima, a djeca i adolescenti u dobi do 18 godina ne smiju ga uzimati.

Ako uzmete više lijeka Resolor nego što ste trebali

Važno je da se pridržavate doze koju Vam je propisao liječnik. Ako ste uzeli više lijeka Resolor nego što ste trebali, postoji mogućnost da dobijete proljev, glavobolju i/ili mučninu. U slučaju proljeva, pazite da pijete dovoljno tekućine.

Ako ste zaboravili uzeti Resolor

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Jednostavno uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Resolor

Ako prestanete uzimati Resolor, mogu Vam se vratiti simptomi zatvora.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga. Nuspojave uglavnom nastaju na početku liječenja i obično nestaju u roku od nekoliko dana s nastavkom liječenja.

Sljedeće nuspojave zabilježene su vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): glavobolja, mučnina, proljev i bol u trbuhu.

Sljedeće nuspojave zabilježene su često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): smanjen apetit, omaglica, povraćanje, probavne tegobe (dispepsija), vjetrovi, neprirodni probavni zvukovi, umor.

Opažene su i sljedeće manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): nevoljno drhtanje, lupanje srca, krvarenje iz debelog crijeva, učestalo mokrenje (polakizurija), vrućica i loše osjećanje. U slučaju lupanja srca, molimo obratite se svom liječniku.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Resolor

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Resolor sadrži

Djelatna tvar je prukaloprid.

Jedna filmom obložena tableta lijeka Resolor 1 mg sadrži 1 mg prukaloprida (u obliku prukalopridsukcinata).

Jedna filmom obložena tableta lijeka Resolor 2 mg sadrži 2 mg prukaloprida (u obliku prukalopridsukcinata).

Drugi sastojci su:

Laktoza hidrat (pogledajte dio 2), mikrokristalična celuloza, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, triacetin, titanijev dioksid (E171), makrogol. Tableta od 2 mg sadrži također crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), bojilo indigo karmin *aluminium lake* (E132).

Kako Resolor izgleda i sadržaj pakiranja

Resolor 1 mg filmom obložene tablete bijele su do bjelkaste, okrugle tablete s oznakom "PRU 1" na jednoj strani.

Resolor 2 mg filmom obložene tablete ružičaste su, okrugle tablete s oznakom "PRU 2" na jednoj strani.

Resolor je dostupan u aluminij/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze (kalendarski označenim) koji sadrže 7 tableta. Jedno pakiranje sadrži 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ili 84 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irska

Tel: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Proizvođač

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Belgija

Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen

I-04100 Borgo San Michele (Latina)

Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu/>.