

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Resolor 1 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg prukaloprīda (*prucalopride*) (sukcināta formā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 142,5 mg laktozes (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete (tablete).

Baltas līdz pelēkbaltas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar apzīmējumu "PRU 1" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Resolor ir indicēts simptomātiskai hroniska aizcietējuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem caurejas līdzekļi nenodrošina pietiekamu atvieglojumu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie: 2 mg vienreiz dienā jebkurā dienas laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

Prukaloprīda specifiskā darbības mehānisma dēļ (propulsīvās motilitātes stimulēšana) nav paredzams, ka tādas devas lietošana, kas ir lielāka par 2 mg dienā, palielinās efektivitāti.

Ja pēc 4 ārstēšanas nedēļām reizi dienā lietots prukaloprīds nav efektīvs, pacients jāizmeklē vēlreiz un jāapsver ieguvums no terapijas turpināšanas.

Prukaloprīda efektivitāte ir pierādīta līdz 3 mēnešus ilgos dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Placebo kontrolētos pētījumos efektivitāte par 3 mēnešiem ilgākā periodā netika pierādīta (skatīt 5.1 apakšpunktu). Ieguvums ilgstošas ārstēšanas gadījumā ir regulāri jāpārvērtē.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi): terapiju sāk ar 1 mg tableti vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu); ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 2 mg vienreiz dienā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: deva pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²) ir 1 mg vienreiz dienā (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem: pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sāk ar 1 mg vienreiz dienā, ko, ja nepieciešams, var palielināt līdz 2 mg, lai palielinātu efektivitāti un ja 1 mg deva ir labi panesama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija: Resolor nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Nieru darbības traucējumi, kuru gadījumā jāveic dialīze.
- Zarnu perforācija vai nosprostojums strukturālu vai funkcionālu zarnu sienas bojājumu dēļ, obstruktīvs ileuss, smagas zarnu trakta iekaisuma slimības, piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts un toksiska resnās/taisnās zarnas paplašināšanās.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izdalīšanās caur nierēm ir galvenais prukaloprīda eliminācijas ceļš (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot 1 mg devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja Resolor paraksta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jāievēro piesardzība, jo dati par šo zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Informācija par Resolor lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar smagām un klīniski nestabilām blakusslimībām (piemēram, kardiovaskulāru vai plaušu slimību, neiroloģiskiem vai psihiskiem traucējumiem, vēzi vai AIDS un citiem endokrīnās sistēmas traucējumiem) ir ierobežota. Resolor piesardzīgi jāparaksta pacientiem ar šīm slimībām, īpaši, ja to lieto pacientiem, kam anamnēzē ir aritmija vai išēmiska kardiovaskulāra slimība.

Smagas caurejas gadījumā var mazināties perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte, un, lai novērstu iespējamu perorālās kontracepcijas līdzekļu neefektivitāti, ieteicams lietot papildu kontracepcijas līdzekli (sk. perorālo kontracepcijas līdzekļu parakstīšanas informāciju).

Tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Prukaloprīdam piemīt neliela spēja izraisīt farmakokinētisku mijiedarbību. Tas nemainīts plaši izdalās urīnā (apmēram 60% devas), un *in vitro* vielmaiņa ir ļoti lēna.

In vitro pētījumos terapeitiski nozīmīgā koncentrācijā prukaloprīds nenomāca specifisko CYP450 darbību cilvēka aknu mikrosomās.

Lai gan prukaloprīds var būt vājš P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, tas nav P-gp inhibitors klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

Prukaloprīda ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Lietojot līdztekus ar prukaloprīdu, ir konstatēta eritromicīna koncentrācijas palielināšanās plazmā par 30%. Šīs mijiedarbības mehānisms nav skaidrs.

Prukaloprīdam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz varfarīna, digoksīna, alkohola, paroksetīna un perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

Citu zāļu ietekme uz prukaloprīda farmakokinētiku

Ketokonazols (200 mg divreiz dienā), kas ir spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors, palielināja prukaloprīda sistēmisko iedarbību par aptuveni 40%. Šī ietekme ir pārāk maza, lai būtu klīniski nozīmīga. Līdzīga apjoma mijiedarbība var būt paredzama ar citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ar verapamilu, ciklosporīnu A un hinidīnu.

Probenecīds, cimetidīns, eritromicīns un paroksetīns terapeitiskās devās prukaloprīda farmakokinētiku neietekmēja.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar prukaloprīdu jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par prukaloprīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Klīniskos pētījumos ir novēroti spontāna aborta gadījumi, bet citu riska faktoru klātbūtnē, un saistība ar prukaloprīdu nav zināma. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (tai skaitā grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Resolor grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Pētījums ar cilvēkiem ir pierādījis, ka prukaloprīds izdalās mātes pienā. Terapeitiskās devās Resolor ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, ko baro ar krūti, nav gaidāma. Tā kā datu par cilvēkiem attiecībā uz sievietēm, kuras Resolor lietošanas laikā aktīvi baro ar krūti, nav, tad lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Resolor, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina, ka preparāts vīriešu vai sieviešu auglību neietekmē.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Resolor maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo klīniskos pētījumos konstatēts, ka Resolor izraisa reiboni un nespēku – īpaši pirmajā ārstēšanas dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

17 dubultmaskētu, placebo kontrolētu pētījumu integrētā analīzē Resolor iekšķīgi lietoja aptuveni 3300 pacienti ar hronisku aizcietējumu. No šiem vairāk nekā 1500 pacienti saņēma Resolor ieteicamajā 2 mg dienas devā, bet aptuveni 1360 pacienti tika ārstēti ar 4 mg prukaloprīda dienā. Saistībā ar Resolor 2 mg terapiju biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (17,8%) un kuņģa-zarnu trakta simptomi (sāpes vēderā (13,7%), slikta dūša (13,7%) un caureja (12,0%)). Blakusparādības lielākoties rodas ārstēšanas sākumā un, ja ārstēšanu turpina, parasti izzūd dažu dienu laikā. Par citām blakusparādībām ziņots dažkārt. Lielākā daļa blakusparādību bija vieglas līdz vidēji smagas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Lietojot ieteicamo 2 mg devu, kontrolētos klīniskos pētījumos ziņots par šādām blakusparādībām ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības

samazinājuma secībā. Sastopamības biežums aprēķināts, izmantojot 17 dubultmaskētu, placebo kontrolētu klīnisko pētījumu integrēto analīzi.

1. tabula. Ar Resolor lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības		
Sistēmu/orgānu klasifikācija	Sastopamības biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
	Retāk	Trīce, migrēna
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirdsklauves
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Griešanās sajūta (vertigo)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, sāpes vēderā
	Bieži	Vemšana, dispepsija, meteorisms, patoloģiskas skaņas kuņģa-zarnu traktā
	Retāk	Asiņošana no taisnās zarnas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Polakiūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
	Retāk	Drudzis, savārgums

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc pirmās terapijas dienas par biežāk sastopamajām blakusparādībām Resolor un placebo lietošanas gadījumā tika ziņots vienlīdz bieži (sastopamības atšķirības starp prukaloprīdu un placebo ir ne vairāk kā 1%), izņemot sliktu dūšu un caureju, kas Resolor terapijas laikā radās biežāk, bet bija mazāk izteiktas (sastopamības atšķirība starp Resolor un placebo attiecīgi 1,3% un 3,4%).

Par sirdsklauvēm ziņoja 0,7% ar placebo ārstēto pacientu, 0,9% ar 1 mg prukaloprīda ārstēto pacientu, 0,9% ar 2 mg prukaloprīda ārstēto pacientu un 1,9% ar 4 mg prukaloprīda ārstēto pacientu. Lielākā daļa pacientu turpināja lietot prukaloprīdu. Tāpat kā jebkura jauna simptoma gadījumā, arī sirdsklauvju rašanās pacientiem jāpārrunā ar ārstu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem ārstēšanas ar prukaloprīdu panesamība bija laba, devu pakāpeniski palielinot līdz 20 mg vienreiz dienā (10 reižu lielāka deva par ieteicamo terapeitisko devu). Pārdozēšanas gadījumā var rasties simptomi, ko izraisa pastiprināta prukaloprīda zināmā farmakodinamiskā ietekme, proti, galvassāpes, slikta dūša un caureja. Resolor pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un

nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoši pasākumi. Pārmērīga šķidrums zuduma gadījumā caurejas vai vemšanas dēļ, iespējams, būs jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi caurejas līdzekļi, ATĶ kods: A06AX05.

Darbības mehānisms

Prukaloprīds ir dihidrobenzofurānkarboksamīds ar kuņģa-zarnu trakta prokinētisku iedarbību. Prukaloprīds ir selektīvs serotonīna (5-HT₄) receptoru agonists ar augstu afinitāti, kas varētu izskaidrot tā prokinētisko iedarbību. *In vitro* afinitāte pret citiem receptoriem konstatēta tikai koncentrācijā, kas afinitāti pret 5-HT₄ receptoriem pārsniedz vismaz 150 reizi. Žurkām prukaloprīds *in vivo* devās virs 5 mg/kg (30-70 reizi vai vairāk pārsniedzot klīnisko iedarbības līmeni) izraisīja hiperprolaktinēmiju, ko ierosina antagonistiskā ietekme uz D2 receptoriem.

Suņiem prukaloprīds izmaina resnās zarnas motilitātes raksturu, stimulējot serotonīna 5-HT₄ receptorus: tas stimulē resnās zarnas proksimālās daļas kustīgumu, veicina kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas kustīgumu un paātrina aizkavētu kuņģa iztukšošanos. Turklāt prukaloprīds rada masīvas migrējošas kontrakcijas. Tā atbilst resnās zarnas satura pārvietošanai cilvēka organismā un nodrošina galveno propulsīvo defekācijas spēku. Suņiem kuņģa-zarnu traktā novērotā ietekme ir jutīga pret blokādi ar selektīviem 5-HT₄ receptoru antagonistiem, kas liecina, ka novēroto ietekmi nodrošina selektīva ietekme uz 5-HT₄ receptoriem.

Šī prukaloprīda farmakodinamiskā iedarbība ir apstiprināta cilvēkiem ar hronisku aizcietējumu, izmantojot manometriju atklātā, nejausinātā, krusteniskā, maskētā pētījumā ar interpretētājam aizklātu informāciju, kurā tika pētīta 2 mg prukaloprīda un osmotiskā caurejas līdzekļa iedarbība uz resnās zarnas motilitāti, ko nosaka lielas amplitūdas izplatības kontrakciju skaits resnajā zarnā (*HAPC*, zināmas arī kā masīvas migrējošās kontrakcijas). Salīdzinot ar aizcietējuma ārstēšanu, izmantojot osmotiskās darbības mehānismu, prokinētiskā stimulācija ar prukaloprīdu palielināja resnās zarnas motilitāti, kā mērīts pēc *HAPC* skaita pirmajās 12 stundās pēc pētāmo zāļu lietošanas. Šī darbības mehānisma klīniskā nozīmība vai ieguvums salīdzinājumā ar citiem caurejas līdzekļiem nav pētīts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušo populācija

Resolor efektivitāte tika pierādīta trīs daudzcentru nejausinātos, dubultmaskētos, 12 nedēļas ilgos placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar hronisku aizcietējumu (n=1279 lietoja Resolor, 1124 sievietes, 155 vīrieši). Katrā no šiem trim pētījumiem pētītās Resolor devas bija 2 mg un 4 mg vienreiz dienā. Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa (%), kuriem normalizējās vēdera izeja, kas definēta kā spontāna, pilnīga vēdera izeja (*spontaneous, complete bowel movements – SCBM*) vidēji trīs vai vairāk reizes nedēļā 12 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā.

Ar ieteicamo 2 mg Resolor devu ārstēto pacientu daļa (n=458), kam caurejas līdzekļi nenodrošina pietiekamu atvieglojumu un kas sasniedza vidēji ≥ 3 *SCBM* nedēļā, bija 31,0% (4. nedēļā) un 24,7% (12. nedēļā), salīdzinot ar 8,6% (4. nedēļā) un 9,2% (12. nedēļā), lietojot placebo. Klīniski nozīmīga uzlabošanās par ≥ 1 *SCBM* nedēļā, nozīmīgākais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs, tika sasniegts 51,0% (4. nedēļā) un 44,2% (12. nedēļā) ar 2 mg Resolor ārstēto pacientu, salīdzinot ar 21,7% (4. nedēļā) un 22,6% (12. nedēļā) ar placebo ārstēto pacientu.

Resolor ietekme uz spontānām vēdera izejām (*spontaneous bowel movements – SBM*) tai pacientu daļai, kam 12 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā bija ≥ 1 *SBM*/nedēļā pieaugums, arī bija statistiski pārāka par placebo. 12. nedēļā 68,3% ar 2 mg prukaloprīdu ārstēto pacientu bija ≥ 1 *SBM*/nedēļā pieaugums, salīdzinot ar 37,0% placebo saņēmušo pacientu ($p < 0,001$, salīdzinot ar placebo).

Visos trīs pētījumos ārstēšana ar Resolor izraisīja arī nozīmīgu apstiprināto un slimībai specifisko simptomu kopas (*PAC-SYM*) uzlabošanu, proti, abdominālo (vēdera uzpūšanās, diskomforts, sāpes un krampji), vēdera izejas (nepilnīga vēdera izeja, viltus trauksme, spiešanās, pārāk cieta, pārāk maza) un taisnās zarnas simptomu (sāpīga vēdera izeja, dedzinoša sajūta, asiņošana/plīsums) uzlabošanu, kas vērtēti 4. un 12. nedēļā. 4. nedēļā pacientu attiecība, kam, salīdzinot ar pētījuma sākumu, *PAC-SYM* abdominālo, vēdera izejas un taisnās zarnas simptomu apakšskalā bija uzlabošanās par ≥ 1 , bija attiecīgi 41,3%, 41,6% un 31,3% ar 2 mg Resolor ārstēto pacientu, salīdzinot ar 26,9%, 24,4% un 22,9% placebo saņēmušo pacientu. Līdzīgus rezultātus novēroja 12. nedēļā: attiecīgi 43,4%, 42,9% un 31,7% 2 mg Resolor saņēmušo pacientu, salīdzinot ar 26,9%, 27,2% un 23,4% placebo saņēmušo pacientu ($p < 0,001$, salīdzinot ar placebo).

Gan 4., gan 12. nedēļas vērtēšanas laika punktā novēroja būtisku ieguvumu vairākiem dzīves kvalitātes raksturlielumiem, piemēram, vērtējot apmierinātību ar ārstēšanu un vēdera izeju, fizisko un psiholoģisko diskomfortu, kā arī bažas un raizes. 4. nedēļā pacientu attiecība, kam, salīdzinot ar pētījuma sākumu, pacientu novērtētā aizcietējuma–dzīves kvalitātes (*Patient Assessment of Constipation-Quality of Life – PAC-QOL*) apmierinātības apakšskalā bija uzlabošanās par ≥ 1 , bija 47,7% ar 2 mg Resolor ārstēto pacientu, salīdzinot ar 20,2% placebo saņēmušo pacientu. Līdzīgus rezultātus novēroja 12. nedēļā: 46,9% 2 mg Resolor saņēmušo pacientu, salīdzinot ar 19,0% placebo saņēmušo pacientu ($p < 0,001$, salīdzinot ar placebo).

Turklāt Resolor efektivitāte, drošums un panesība pacientiem vīriešiem ar hronisku aizcietējumu tika novērtēta 12 nedēļu ilgā, daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ($N=370$). Šī pētījuma galvenais mērķa kritērijs tika sasniegts: statistiski nozīmīgi lielākai procentuālai pacientu daļai Resolor grupā (37,9%) vidējais spontānas, pilnīgas vēdera izejas (*spontaneous, complete bowel movements – SCBM*) gadījumu skaits nedēļā bija ≥ 3 SCBM, salīdzinot ar pacientiem placebo terapijas grupā (17,7%) ($p < 0,0001$), 12 nedēļu ilgā dubultmaskētā ārstēšanas periodā. Resolor drošuma profils pacientiem vīriešiem atbilda pacientu sieviešu drošuma profilam.

Ilgtermiņa pētījums

Resolor efektivitāte un drošums pacientiem (vecumā ≥ 18) ar hronisku aizcietējumu tika izvērtēts daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 24 nedēļu ilgā pētījumā ($N=361$). Pacientu īpatsvars, kuru vidējais spontānas, pilnīgas vēdera izejas (*spontaneous, complete bowel movements – SCBM*) gadījumu skaits nedēļā bija ≥ 3 , 24. nedēļas dubultmaskētā ārstēšanas posmā Resolor (25,1%) un placebo (20,7%) terapijas grupās statistiski neatšķīrās ($p=0,367$). Atšķirība starp terapijas grupām ar vidējo SCBM biežumu nedēļā ≥ 3 nebija statistiski nozīmīga laikā no 1. – 12. nedēļai, kas neatbilst 5 citiem daudzcentru, nejaušinātiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem 12 nedēļu ilgiem pētījumiem, kuros šajā laikā pieaugušu pacientu ārstēšanā tika pierādīta efektivitāte. Tādēļ attiecībā uz efektivitāti šis pētījums netiek uzskatīts par pabeigtu. Taču kopējie dati, kuros iekļauti dati no citiem dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem 12 nedēļu ilgiem pētījumiem, liecina par Resolor efektivitāti. Resolor drošuma profils šajā 24 nedēļu ilgajā pētījumā atbilda iepriekšējo 12 nedēļu pētījumu drošuma profilam.

Pierādīts, ka Resolor neizraisa atsītienu reakciju un nerada atkarību.

Detalizēts QT pētījums

Tika veikts plašs QT pētījums, lai novērtētu Resolor ietekmi uz QT intervālu terapeitiskā (2 mg) un subterapeitiskā devā (10 mg) un salīdzinātu to ar placebo un aktīva kontroles līdzekļa ietekmi. Šajā pētījumā nekonstatēja būtiskas atšķirības starp Resolor un placebo nevienai no devām, ņemot vērā vidējo QT mērījumu un ārēji veiktu analīzi. Tas apstiprināja divu ar placebo kontrolētu QT pētījumu rezultātus. Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar QT saistītu blakusparādību un kambaru aritmijas sastopamība bija maza un līdzīga kā placebo lietošanas gadījumā.

Pediātriskā populācija

Resolor drošums un efektivitāte, lietojot bērniem (vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem), kuriem ir funkcionāls aizcietējums, tika izvērtēta 8 nedēļu ilgā dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ($N = 213$), kuram sekoja 16 nedēļu ilgs atklāts salīdzinošās vielas kontrolēts (polietilēna glikols 4000) pētījums līdz 24 nedēļām ($N = 197$). Lietotā sākuma deva bērniem ar ķermeņa masu ≤ 50 kg bija

0,04 mg/kg/dienā, kas tika titrēta no 0,02 līdz 0,06 mg/kg/dienā (līdz maks. 2 mg dienā) un lietota kā perorāls Resolor šķīdums vai atbilstīgs placebo. Bērni ar ķermeņa masu >50 kg saņēma 2 mg/dienā Resolor tablešu vai atbilstīgu placebo devu.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu tika definēta kā vidēji ≥ 3 spontānās vēdera izejas (*spontaneous bowel movements – SBM*) gadījumi nedēļā un vidējais fēču nesaturēšanas gadījumu skaits ≤ 1 divās nedēļās. Pētījuma rezultātos netika konstatētas atšķirības Resolor un placebo efektivitātē, attiecīgi ar atbildes reakcijas rādītāju 17% un 17,8% ($P=0,9002$). Vispārīgā Resolor panesamība bija laba. Pacientu gadījumu skaits vismaz ar 1 ārstēšanas izraisītu blakusparādību Resolor terapijas grupai (69,8%) un placebo terapijas grupai (60,7%) bija līdzīgs. Kopumā Resolor drošuma profils bērniem bija tāds pats kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Prukaloprīds uzsūcas ātri; pēc vienreizējas perorālas 2 mg devas lietošanas veseliem cilvēkiem C_{max} tika sasniegta 2–3 stundu laikā. Absolūtā biopieejamība ir > 90%. Lietošana kopā ar uzturu neietekmē prukaloprīda perorālo biopieejamību.

Izkliede

Prukaloprīds tiek plaši izkliedēts, un tā līdzsvara izklijes tilpums (V_{dss}) ir 567 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 30% prukaloprīda.

Biotransformācija

Vielmaiņa nav galvenais prukaloprīda eliminācijas ceļš. *In vitro* vielmaiņa cilvēka aknās ir ļoti lēna, metabolīti konstatēti tikai nelielā daudzumā. Perorālas devas pētījumā ar radioloģiski iezīmētu prukaloprīdu cilvēkam urīnā un izkārnījumos konstatēti septiņi metabolīti nelielā daudzumā. Kvantitatīvi vissvarīgākais metabolīts izdalījums, R107504, veidoja 3,2% un 3,1% devas attiecīgi urīnā un izkārnījumos. Citi urīnā un izkārnījumos kvantitatīvi noteiktie metabolīti bija R084536 (radies N-dealkilācijas rezultātā), kas veidoja 3% devas, un hidroksilācijas (3% devas) un N-oksidācijas (2% devas) produkti. Nemainīta aktīvā viela veidoja aptuveni 92–94% kopējās plazmā konstatētās radioaktivitātes. R107504, R084536 un R104065 metabolīti (radušies O-demetilēšanas rezultātā) plazmā tika konstatēti nelielā daudzumā.

Eliminācija

Liela daļa aktīvās vielas izdalās nemainītā veidā (60–65% lietotās devas urīnā un aptuveni 5% izkārnījumos). Nemainīts prukaloprīds caur nierēm izdalās gan pasīvas filtrācijas, gan aktīvas sekrēcijas ceļā. Vidējais prukaloprīda plazmas klīrenss ir 317 ml/min. Tā terminālais pusperiods ir aptuveni viena diena. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 3–4 dienās. Ārstējoties vienreiz dienā ar 2 mg prukaloprīda, līdzsvara koncentrācija plazmā svārstās no minimālās līdz maksimālai, kas ir attiecīgi 2,5 un 7 ng/ml. Uzkrāšanās attiecība pēc lietošanas vienreiz dienā bija no 1,9 līdz 2,3. Prukaloprīda farmakokinētika ir proporcionāla devai terapeitiskā diapazonā un arī ārpus tā (pārbaudīts līdz 20 mg). Ilgstošas ārstēšanas laikā reizi dienā lietotam prukaloprīdam ir no laika neatkarīga kinētika.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētika

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka prukaloprīda šķietamais kopējais klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu, bet vecums, ķermeņa masa, dzimums vai rase to neietekmē.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot 1 mg vienreiz dienā, prukaloprīda maksimālā koncentrācija plazmā un *AUC* gados vecākiem cilvēkiem bija par 26–28% augstāka nekā jauniem pieaugušajiem. Šī ietekme saistāma ar pavājinātu nieru darbību gados vecākiem cilvēkiem.

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar cilvēkiem, kam ir normāla nieru darbība, pacientiem ar viegliem (Cl_{CR} 50–79 ml/min) un vidēji smagiem (Cl_{CR} 25–49 ml/min) nieru darbības traucējumiem prukaloprīda koncentrācija plazmā pēc vienreizējas 2 mg devas lietošanas bija attiecīgi par vidēji 25% un 51% augstāka. Cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) koncentrācija plazmā bija 2,3 reizes lielāka nekā veselīgiem cilvēkiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Eliminācija, apejot nieres, veido aptuveni 35 % kopējās eliminācijas. Nelielā farmakokinētikas pētījumā prukaloprīda C_{max} un AUC bija vidēji par 10–20% lielāks pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem nekā veselīgiem cilvēkiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Veicot plašus drošuma farmakoloģijas pētījumus, īpašu vērību pievēršot kardiovaskulāriem parametriem, nozīmīgas hemodinamiskas un EKG parametru (QTc) pārmaiņas nekonstatēja, izņemot mērenu sirdsdarbības ātruma palielināšanos un asinsspiediena paaugstināšanos, ko novēroja anestezētām cūkām pēc preparāta intravenozas ievadīšanas, un asinsspiediena paaugstināšanos suņiem pēc bolus intravenozas injekcijas, ko nenovēroja suņiem, kas netika anestezēti vai devu saņēma perorāli, sasniedzot līdzīgu koncentrāciju plazmā. Subkutānā neonatālā/juvenilā toksicitātes pētījumā ar 7-55 dienas vecām žurkām augstākā deva, pie kuras nenovēroja blakusparādības (NOAEL -no observed adverse effect level), bija 10 mg/kg/dienā. AUC_{0-24h} iedarbības attiecība NOAEL līmenī, salīdzinot ar iedarbību uz cilvēku bērniem (deva apm. 0,04 mg/kg dienā), bija diapazonā no 21 līdz 71, nodrošinot atbilstošu klīniskās devas drošuma robežu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Koloidāls silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Triacetīns
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blisterī, lai sargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija perforēti blisteri (ar kalendāru) pa septiņām tabletēm ar vienu devu kontūrligzdā. Katrā iepakojumā ir 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 vai 84 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 15. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 6 jūnijs 2014

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Resolor 2 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg prukaloprīda (*prucalopride*) (sukcināta formā).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: katra apvalkotā tablete satur 156,75 mg laktozes (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete (tablete).

Sārtas, apaļas, abpusēji izliektas tabletes ar apzīmējumu "PRU 2" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Resolor ir indicēts simptomātiskai hroniska aizcietējuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem caurejas līdzekļi nenodrošina pietiekamu atvieglojumu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie: 2 mg vienreiz dienā jebkurā dienas laikā kopā ar uzturu vai bez tā.

Prukaloprīda specifiskā darbības mehānisma dēļ (propulsīvās motilitātes stimulēšana) nav paredzams, ka tādas devas lietošana, kas ir lielāka par 2 mg dienā, palielinās efektivitāti.

Ja pēc 4 ārstēšanas nedēļām reizi dienā lietots prukaloprīds nav efektīvs, pacients jāizmeklē vēlreiz un jāapsver ieguvums no terapijas turpināšanas.

Prukaloprīda efektivitāte ir pierādīta līdz 3 mēnešus ilgos dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos. Placebo kontrolētos pētījumos efektivitāte par 3 mēnešiem ilgākā periodā netika pierādīta (skatīt 5.1 apakšpunktu). Ieguvums ilgstošas ārstēšanas gadījumā ir regulāri jāpārvērtē.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (> 65 gadi): terapiju sāk ar 1 mg tableti vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu); ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 2 mg vienreiz dienā.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: deva pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ <30 ml/min/1,73 m²) ir 1 mg vienreiz dienā (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem: pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) sāk ar 1 mg vienreiz dienā, ko, ja nepieciešams, var palielināt līdz 2 mg, lai palielinātu efektivitāti un ja 1 mg deva ir labi panesama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija: Resolor nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Iekšķīgai lietošanai

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Nieru darbības traucējumi, kuru gadījumā jāveic dialīze.
- Zarnu perforācija vai nosprostojums strukturālu vai funkcionālu zarnu sienas bojājumu dēļ, obstruktīvs ileuss, smagas zarnu trakta iekaisuma slimības, piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts un toksiska resnās/taisnās zarnas paplašināšanās.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izdalīšanās caur nierēm ir galvenais prukaloprīda eliminācijas ceļš (skatīt 5.2. apakšpunktu). Cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams lietot 1 mg devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja Resolor paraksta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jāievēro piesardzība, jo dati par šo zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Informācija par Resolor lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar smagām un klīniski nestabilām blakusslimībām (piemēram, kardiovaskulāru vai plaušu slimību, neiroloģiskiem vai psihiskiem traucējumiem, vēzi vai AIDS un citiem endokrīnās sistēmas traucējumiem) ir ierobežota. Resolor piesardzīgi jāparaksta pacientiem ar šīm slimībām, īpaši, ja to lieto pacientiem, kam anamnēzē ir aritmija vai išēmiska kardiovaskulāra slimība.

Smagas caurejas gadījumā var mazināties perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte, un, lai novērstu iespējamu perorālās kontracepcijas līdzekļu neefektivitāti, ieteicams lietot papildu kontracepcijas līdzekli (sk. perorālo kontracepcijas līdzekļu parakstīšanas informāciju).

Tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Prukaloprīdam piemīt neliela spēja izraisīt farmakokinētisku mijiedarbību. Tas nemainīts plaši izdalās urīnā (apmēram 60% devas), un *in vitro* vielmaiņa ir ļoti lēna.

In vitro pētījumos terapeitiski nozīmīgā koncentrācijā prukaloprīds nenomāca specifisko CYP450 darbību cilvēka aknu mikrosomās.

Lai gan prukaloprīds var būt vājš P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, tas nav P-gp inhibitors klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

Prukaloprīda ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Lietojot līdztekus ar prukaloprīdu, ir konstatēta eritromicīna koncentrācijas palielināšanās plazmā par 30%. Šīs mijiedarbības mehānisms nav skaidrs.

Prukaloprīdam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz varfarīna, digoksīna, alkohola, paroksetīna un perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

Citu zāļu ietekme uz prukaloprīda farmakokinētiku

Ketokonazols (200 mg divreiz dienā), kas ir spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors, palielināja prukaloprīda sistēmisko iedarbību par aptuveni 40%. Šī ietekme ir pārāk maza, lai būtu klīniski nozīmīga. Līdzīga apjoma mijiedarbība var būt paredzama ar citiem spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ar verapamilu, ciklosporīnu A un hinidīnu.

Probenecīds, cimetidīns, eritromicīns un paroksetīns terapeitiskās devās prukaloprīda farmakokinētiku neietekmēja.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar prukaloprīdu jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par prukaloprīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Klīniskos pētījumos ir novēroti spontāna aborta gadījumi, bet citu riska faktoru klātbūtnē, un saistība ar prukaloprīdu nav zināma. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (tai skaitā grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Resolor grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Pētījums ar cilvēkiem ir pierādījis, ka prukaloprīds izdalās mātes pienā. Terapeitiskās devās Resolor ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, ko baro ar krūti, nav gaidāma. Tā kā datu par cilvēkiem attiecībā uz sievietēm, kuras Resolor lietošanas laikā aktīvi baro ar krūti, nav, tad lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Resolor, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi liecina, ka preparāts vīriešu vai sieviešu auglību neietekmē.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Resolor maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo klīniskos pētījumos konstatēts, ka Resolor izraisa reiboni un nespēku – īpaši pirmajā ārstēšanas dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

17 dubultmaskētu, placebo kontrolētu pētījumu integrētā analīzē Resolor iekšķīgi lietoja aptuveni 3300 pacienti ar hronisku aizcietējumu. No šiem pacientiem vairāk nekā 1500 saņēma Resolor ieteicamajā 2 mg dienas devā, bet aptuveni 1360 pacienti tika ārstēti ar 4 mg prukaloprīda dienā. Saistībā ar Resolor 2 mg terapiju biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (17,8%) un kuņģa-zarnu trakta simptomi (sāpes vēderā (13,7%), slikta dūša (13,7%) un caureja (12%)). Blakusparādības lielākoties rodas ārstēšanas sākumā un, ja ārstēšanu turpina, parasti izzūd dažu dienu laikā. Par citām blakusparādībām ziņots dažkārt. Lielākā daļa blakusparādību bija vieglas līdz vidēji smagas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Lietojot ieteicamo 2 mg devu, kontrolētos klīniskos pētījumos ziņots par šādām blakusparādībām ar šādu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības

samazinājuma secībā. Sastopamības biežums aprēķināts, izmantojot 17 dubultmaskētu, placebo kontrolētu klīnisko pētījumu integrēto analīzi.

1. tabula. Ar Resolor lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības		
Sistēmu/orgānu klasifikācija	Sastopamības biežums	Nevēlamās blakusparādības
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis
	Retāk	Trīce, migrēna
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Sirdsklauves
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Griešanās sajūta (vertigo)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, sāpes vēderā
	Bieži	Vemšana, dispepsija, meteorisms, patoloģiskas skaņas kuņģa-zarnu traktā
	Retāk	Asiņošana no taisnās zarnas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Polakiūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks
	Retāk	Drudzis, savārgums

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc pirmās terapijas dienas par biežāk sastopamajām blakusparādībām Resolor un placebo lietošanas gadījumā tika ziņots vienlīdz bieži (sastopamības atšķirības starp prukaloprīdu un placebo ir ne vairāk kā 1%), izņemot sliktu dūšu un caureju, kas Resolor terapijas laikā radās biežāk, bet bija mazāk izteiktas (sastopamības atšķirība starp Resolor un placebo attiecīgi 1,3 un 3,4%).

Par sirdsklauvēm ziņoja 0,7% ar placebo ārstēto pacientu, 0,9% ar 1 mg prukaloprīda ārstēto pacientu, 0,9% ar 2 mg prukaloprīda ārstēto pacientu un 1,9% ar 4 mg prukaloprīda ārstēto pacientu. Lielākā daļa pacientu turpināja lietot prukaloprīdu. Tāpat kā jebkura jauna simptoma gadījumā, arī sirdsklauvju rašanās pacientiem jāpārrunā ar ārstu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem ārstēšanas ar prukaloprīdu panesamība bija laba, devu pakāpeniski palielinot līdz 20 mg vienreiz dienā (10 reižu lielāka deva par ieteicamo terapeitisko devu). Pārdozēšanas gadījumā var rasties simptomi, ko izraisa pastiprināta prukaloprīda zināmā farmakodinamiskā ietekme, proti, galvassāpes, slikta dūša un caureja. Resolor pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama. Pārdozēšanas gadījumā pacients jāārstē simptomātiski un

nepieciešamības gadījumā jāveic uzturoši pasākumi. Pārmērīga šķidrums zuduma gadījumā caurejas vai vemšanas dēļ, iespējams, būs jākorrigē elektrolītu līdzsvara traucējumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi caurejas līdzekļi, ATĶ kods: A06AX05.

Darbības mehānisms

Prukaloprīds ir dihidrobenzofurānkarboksamīds ar kuņģa-zarnu trakta prokinētisku iedarbību. Prukaloprīds ir selektīvs serotonīna (5-HT₄) receptoru agonists ar augstu afinitāti, kas varētu izskaidrot tā prokinētisko iedarbību. *In vitro* afinitāte pret citiem receptoriem konstatēta tikai koncentrācijā, kas afinitāti pret 5-HT₄ receptoriem pārsniedz vismaz 150 reizi. Žurkām prukaloprīds *in vivo* devās virs 5 mg/kg (30-70 reizi vai vairāk pārsniedzot klīnisko iedarbības līmeni) izraisīja hiperprolaktinēmiju, ko ierosina antagonistiskā ietekme uz D2 receptoriem.

Suņiem prukaloprīds izmaina resnās zarnas motilitātes raksturu, stimulējot serotonīna 5-HT₄ receptorus: tas stimulē resnās zarnas proksimālās daļas kustīgumu, veicina kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas kustīgumu un paātrina aizkavētu kuņģa iztukšošanos. Turklāt prukaloprīds rada masīvas migrējošas kontrakcijas. Tā atbilst resnās zarnas satura pārvietošanai cilvēka organismā un nodrošina galveno propulsīvo defekācijas spēku. Suņiem kuņģa-zarnu traktā novērotā ietekme ir jutīga pret blokādi ar selektīviem 5-HT₄ receptoru antagonistiem, kas liecina, ka novēroto ietekmi nodrošina selektīva ietekme uz 5-HT₄ receptoriem.

Šī prukaloprīda farmakodinamiskā iedarbība ir apstiprināta cilvēkiem ar hronisku aizcietējumu, izmantojot manometriju atklātā, nejausinātā, krusteniskā, maskētā pētījumā ar interpretētājam aizklātu informāciju, kurā tika pētīta 2 mg prukaloprīda un osmotiskā caurejas līdzekļa iedarbība uz resnās zarnas motilitāti, ko nosaka lielas amplitūdas izplatības kontrakciju skaits resnajā zarnā (*HAPC*, zināmas arī kā masīvas migrējošās kontrakcijas). Salīdzinot ar aizcietējuma ārstēšanu, izmantojot osmotiskās darbības mehānismu, prokinētiskā stimulācija ar prukaloprīdu palielināja resnās zarnas motilitāti, kā mērīts pēc *HAPC* skaita pirmajās 12 stundās pēc pētāmo zāļu lietošanas. Šī darbības mehānisma klīniskā nozīmība vai ieguvums salīdzinājumā ar citiem caurejas līdzekļiem nav pētīts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušo populācija

Resolor efektivitāte tika pierādīta trīs daudzcentru nejausinātos, dubultmaskētos, 12 nedēļas ilgos placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar hronisku aizcietējumu (n=1279 lietoja Resolor, 1124 sievietes, 155 vīrieši). Katrā no šiem trim pētījumiem pētītās Resolor devas bija 2 mg un 4 mg vienreiz dienā. Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu daļa (%), kuriem normalizējās vēdera izeja, kas definēta kā spontāna, pilnīga vēdera izeja (*spontaneous, complete bowel movements – SCBM*) vidēji trīs vai vairāk reizes nedēļā 12 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā.

Ar ieteicamo 2 mg Resolor devu ārstēto pacientu daļa (n=458), kam caurejas līdzekļi nenodrošina pietiekamu atvieglojumu un kas sasniedza vidēji ≥ 3 *SCBM* nedēļā, bija 31,0% (4. nedēļā) un 24,7% (12. nedēļā), salīdzinot ar 8,6% (4. nedēļā) un 9,2% (12. nedēļā), lietojot placebo. Klīniski nozīmīga uzlabošanās par ≥ 1 *SCBM* nedēļā, nozīmīgākais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs, tika sasniegts 51,0% (4. nedēļā) un 44,2% (12. nedēļā) ar 2 mg Resolor ārstēto pacientu, salīdzinot ar 21,7% (4. nedēļā) un 22,6% (12. nedēļā) ar placebo ārstēto pacientu.

Resolor ietekme uz spontānām vēdera izejām (*spontaneous bowel movements – SBM*) tai pacientu daļai, kam 12 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā bija ≥ 1 *SBM*/nedēļā pieaugums, arī bija statistiski pārāka par placebo. 12. nedēļā 68,3% ar 2 mg Resolor ārstēto pacientu bija ≥ 1 *SBM*/nedēļā pieaugums, salīdzinot ar 37,0% placebo saņēmušo pacientu ($p < 0,001$, salīdzinot ar placebo).

Visos trīs pētījumos ārstēšana ar Resolor izraisīja arī nozīmīgu apstiprināto un slimībai specifisko simptomu kopas (*PAC-SYM*) uzlabošanu, proti, abdominālo (vēdera uzpūšanās, diskomforts, sāpes un krampji), vēdera izejas (nepilnīga vēdera izeja, viltus trauksme, spiešanās, pārāk cieta, pārāk maza) un taisnās zarnas simptomu (sāpīga vēdera izeja, dedzinoša sajūta, asiņošana/plīsums) uzlabošanu, kas vērtēti 4. un 12. nedēļā. 4. nedēļā pacientu attiecība, kam, salīdzinot ar pētījuma sākumu, *PAC-SYM* abdominālo, vēdera izejas un taisnās zarnas simptomu apakšskalā bija uzlabošanās par ≥ 1 , bija attiecīgi 41,3%, 41,6% un 31,3% ar 2 mg Resolor ārstēto pacientu, salīdzinot ar 26,9%, 24,4% un 22,9% placebo saņēmušo pacientu. Līdzīgus rezultātus novēroja 12. nedēļā: attiecīgi 43,4%, 42,9% un 31,7% 2 mg Resolor saņēmušo pacientu, salīdzinot ar 26,9%, 27,2% un 23,4% placebo saņēmušo pacientu ($p < 0,001$, salīdzinot ar placebo).

Gan 4., gan 12. nedēļas vērtēšanas laika punktā novēroja būtisku ieguvumu vairākiem dzīves kvalitātes raksturlielumiem, piemēram, vērtējot apmierinātību ar ārstēšanu un vēdera izeju, fizisko un psiholoģisko diskomfortu, kā arī bažas un raizes. 4. nedēļā pacientu attiecība, kam, salīdzinot ar pētījuma sākumu, pacientu novērtētā aizcietējuma–dzīves kvalitātes (*Patient Assessment of Constipation-Quality of Life – PAC-QOL*) apmierinātības apakšskalā bija uzlabošanās par ≥ 1 , bija 47,7% ar 2 mg Resolor ārstēto pacientu, salīdzinot ar 20,2% placebo saņēmušo pacientu. Līdzīgus rezultātus novēroja 12. nedēļā: 46,9% 2 mg Resolor saņēmušo pacientu, salīdzinot ar 19,0% placebo saņēmušo pacientu ($p < 0,001$, salīdzinot ar placebo).

Turklāt Resolor efektivitāte, drošums un panesība pacientiem vīriešiem ar hronisku aizcietējumu tika novērtēta 12 nedēļu ilgā, daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ($N=370$). Šī pētījuma galvenais mērķa kritērijs tika sasniegts: statistiski nozīmīgi lielākai procentuālai pacientu daļai Resolor grupā (37,9%) vidējais spontānas, pilnīgas vēdera izejas (*spontaneous, complete bowel movements – SCBM*) gadījumu skaits nedēļā bija ≥ 3 SCBM, salīdzinot ar pacientiem placebo terapijas grupā (17,7%) ($p < 0,0001$), ilgāk nekā 12 nedēļu dubultmaskētā ārstēšanas periodā. Resolor drošuma profils pacientiem vīriešiem atbilda pacientu sieviešu drošuma profilam.

Ilgtermiņa pētījums

Resolor efektivitāte un drošums pacientiem (vecumā ≥ 18) ar hronisku aizcietējumu tika izvērtēts daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 24 nedēļu ilgā pētījumā ($N=361$). Pacientu īpatsvars, kuru vidējais spontānas, pilnīgas vēdera izejas (*spontaneous, complete bowel movements – SCBM*) gadījumu skaits nedēļā bija ≥ 3 , 24. nedēļas dubultmaskētā ārstēšanas posmā prukaloprīda (25,1%) un placebo (20,7%) terapijas grupās statistiski neatšķīrās ($p=0,367$). Atšķirība starp terapijas grupām ar vidējo SCBM biežumu nedēļā ≥ 3 nebija statistiski nozīmīga laikā no 1. – 12. nedēļai, kas neatbilst 5 citiem daudzcentru, nejaušinātiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem 12 nedēļu ilgiem pētījumiem, kuros šajā laikā pieaugušu pacientu ārstēšanā tika pierādīta efektivitāte. Tādēļ attiecībā uz efektivitāti šis pētījums netiek uzskatīts par pabeigtu. Taču kopējie dati, kuros iekļauti dati no citiem dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem 12 nedēļu ilgiem pētījumiem, liecina par Resolor efektivitāti. Resolor drošuma profils šajā 24 nedēļu ilgajā pētījumā atbilda iepriekšējo 12 nedēļu pētījumu drošuma profilam.

Pierādīts, ka Resolor neizraisa atsietena reakciju un nerada atkarību.

Detalizēts QT pētījums

Tika veikts plašs QT pētījums, lai novērtētu Resolor ietekmi uz QT intervālu terapeitiskā (2 mg) un subterapeitiskā devā (10 mg) un salīdzinātu to ar placebo un aktīva kontroles līdzekļa ietekmi. Šajā pētījumā nekonstatēja būtiskas atšķirības starp Resolor un placebo nevienai no devām, ņemot vērā vidējo QT mērījumu un ārēji veiktu analīzi. Tas apstiprināja divu ar placebo kontrolētu QT pētījumu rezultātus. Dubultmaskētos klīniskos pētījumos ar QT saistītu blakusparādību un kambaru aritmijas sastopamība bija maza un līdzīga kā placebo lietošanas gadījumā.

Pediātriskā populācija

Resolor drošums un efektivitāte, lietojot bērniem (vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem), kuriem ir funkcionāls aizcietējums, tika izvērtēta 8 nedēļu ilgā dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ($N = 213$), kuram sekoja 16 nedēļu ilgs atklāts salīdzinošās vielas kontrolēts (polietilēna glikols 4000) pētījums līdz 24 nedēļām ($N = 197$). Lietotā sākuma deva bērniem ar ķermeņa masu ≤ 50 kg bija

0,04 mg/kg/dienā, kas tika titrēta no 0,02 līdz 0,06 mg/kg/dienā (līdz maks. 2 mg dienā) un lietota kā perorāls Resolor šķīdums vai atbilstīgs placebo. Bērni ar ķermeņa masu >50 kg saņēma 2 mg/dienā Resolor tablešu vai atbilstīgu placebo devu.

Atbildes reakcija uz ārstēšanu tika definēta kā vidēji ≥ 3 spontānās vēdera izejas (spontaneous bowel movements – SBM) gadījumi nedēļā un vidējais fēču nesaturēšanas gadījumu skaits ≤ 1 divās nedēļās. Pētījuma rezultātos netika konstatētas atšķirības Resolor un placebo efektivitātē, attiecīgi ar atbildes reakcijas rādītāju 17% un 17,8% ($P=0,9002$). Vispārīgā Resolor panesamība bija laba. Pacientu gadījumu skaits vismaz ar 1 ārstēšanas izraisītu blakusparādību Resolor terapijas grupai (69,8%) un placebo terapijas grupai (60,7%) bija līdzīgs. Kopumā Resolor drošuma profils bērniem bija tāds pats kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Prukaloprīds uzsūcas ātri; pēc vienreizējas perorālas 2 mg devas lietošanas veseliem cilvēkiem C_{max} tika sasniegta 2–3 stundu laikā. Absolūtā biopieejamība ir > 90%. Lietošana kopā ar uzturu neietekmē prukaloprīda perorālo biopieejamību.

Izkliede

Prukaloprīds tiek plaši izkliedēts, un tā līdzsvara izklijes tilpums ($V_{d_{ss}}$) ir 567 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās aptuveni 30% prukaloprīda.

Biotransformācija

Vielmaiņa nav galvenais prukaloprīda eliminācijas ceļš. *In vitro* vielmaiņa cilvēka aknās ir ļoti lēna, metabolīti konstatēti tikai nelielā daudzumā. Perorālas devas pētījumā ar radioloģiski iezīmētu prukaloprīdu cilvēkam urīnā un izkārnījumos konstatēti septiņi metabolīti nelielā daudzumā. Kvantitatīvi vissvarīgākais metabolīts izdalījums, R107504, veidoja 3,2% un 3,1% devas attiecīgi urīnā un izkārnījumos. Citi urīnā un izkārnījumos kvantitatīvi noteiktie metabolīti bija R084536 (radies N-dealkilācijas rezultātā), kas veidoja 3% devas, un hidroksilācijas (3% no devas) un N-oksidācijas (2% devas) produkti. Nemainīta aktīvā viela veidoja aptuveni 92–94% kopējās plazmā konstatētās radioaktivitātes. R107504, R084536 un R104065 metabolīti (radušies O-demetilēšanas rezultātā) plazmā tika konstatēti nelielā daudzumā.

Eliminācija

Liela daļa aktīvās vielas izdalās nemainītā veidā (60–65% lietotās devas urīnā un aptuveni 5% izkārnījumos). Nemainīts prukaloprīds caur nierēm izdalās gan pasīvas filtrācijas, gan aktīvas sekrēcijas ceļā. Vidējais prukaloprīda plazmas klīrenss ir 317 ml/min. Tā terminālais pusperiods ir aptuveni viena diena. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 3–4 dienās. Ārstējoties vienreiz dienā ar 2 mg prukaloprīda, līdzsvara koncentrācija plazmā svārstās no minimālās līdz maksimālai, kas ir attiecīgi 2,5 un 7 ng/ml. Uzkrāšanās attiecība pēc lietošanas vienreiz dienā bija no 1,9 līdz 2,3. Prukaloprīda farmakokinētika ir proporcionāla devai terapeitiskā diapazonā un arī ārpus tā (pārbaudīts līdz 20 mg). Ilgstošas ārstēšanas laikā reizi dienā lietotam prukaloprīdam ir no laika neatkarīga kinētika.

Īpašas pacientu grupas

Populācijas farmakokinētika

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka prukaloprīda šķietamais kopējais klīrenss korelē ar kreatinīna klīrensu, bet vecums, ķermeņa masa, dzimums vai rase to neietekmē.

Gados vecāki cilvēki

Lietojot 1 mg vienreiz dienā, prukaloprīda maksimālā koncentrācija plazmā un *AUC* gados vecākiem cilvēkiem bija par 26–28% augstāka nekā jauniem pieaugušajiem. Šī ietekme saistāma ar pavājinātu nieru darbību gados vecākiem cilvēkiem.

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar cilvēkiem, kam ir normāla nieru darbība, pacientiem ar viegliem (Cl_{CR} 50–79 ml/min) un vidēji smagiem (Cl_{CR} 25–49 ml/min) nieru darbības traucējumiem prukaloprīda koncentrācija plazmā pēc vienreizējas 2 mg devas lietošanas bija attiecīgi par vidēji 25% un 51% augstāka. Cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) koncentrācija plazmā bija 2,3 reizes lielāka nekā veselīgiem cilvēkiem (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Eliminācija, apejot nieres, veido aptuveni 35 % kopējās eliminācijas. Nelielā farmakokinētikas pētījumā prukaloprīda C_{max} un AUC bija vidēji par 10–20% lielāks pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem nekā veselīgiem cilvēkiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Veicot plašus drošuma farmakoloģijas pētījumus, īpašu vērību pievēršot kardiovaskulāriem parametriem, nozīmīgas hemodinamiskas un EKG parametru (QTc) pārmaiņas nekonstatēja, izņemot mērenu sirdsdarbības ātruma palielināšanos un asinsspiediena paaugstināšanos, ko novēroja anestezētām cūkām pēc preparāta intravenozas ievadīšanas, un asinsspiediena paaugstināšanos suņiem pēc bolus intravenozas injekcijas, ko nenovēroja suņiem, kas netika anestezēti vai devu saņēma perorāli, sasniedzot līdzīgu koncentrāciju plazmā. Subkutānā neonatālā/juvenilā toksicitātes pētījumā ar 7-55 dienas vecām žurkām augstākā deva, pie kuras nenovēroja blakusparādības (NOAEL - *no observed adverse effect level*), bija 10 mg/kg/dienā. AUC_{0-24h} iedarbības attiecība NOAEL līmenī, salīdzinot ar iedarbību uz cilvēku bērniem (deva apm. 0,04 mg/kg dienā), bija diapazonā no 21 līdz 71, nodrošinot atbilstošu klīniskās devas drošuma robežu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Koloidāls silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Triacetīns
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blisterī, lai sargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija perforēti blisteri (ar kalendāru) pa septiņām tabletēm ar vienu devu kontūrligzdā. Katrā iepakojumā ir 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 vai 84 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 15. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 6 jūnijs 2014

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunotais RPP jāiesniedz katru gadu līdz pārreģistrācijai.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Resolor 1 mg apvalkotās tabletes
prucalopride

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 1 mg prucaloprīda (sucināta formā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
84 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisterī, lai sargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Resolor 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Resolor 2 mg apvalkotās tabletes
prucalopride

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg prucaloprīda (sukcināta formā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
84 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blisterī, lai sargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Resolor 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Resolor 1 mg tabletes
prucalopride

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Pir. Otr. Tre. Cet. Pie. Se. Sv.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Resolor 2 mg tabletes
Prucalopride

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

Pir. Otr. Tre. Cet. Pie. Se. Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Resolor 1 mg apvalkotās tabletes

Resolor 2 mg apvalkotās tabletes

prucalopride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. (skatīt 4. punktu).

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Resolor un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Resolor lietošanas
3. Kā lietot Resolor
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Resolor
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Resolor un kādam nolūkam tās lieto

Resolor satur aktīvo vielu prucalopriidu.

Resolor pieder pie zarnu kustīgumu uzlabojošu zāļu (kuņģa-zarnu trakta prokinētisku līdzekļu) grupas. Šīs zāles iedarbojas uz zarnu muskuļu sienu, palīdzot atjaunot normālu zarnu darbību. Resolor lieto hroniska aizcietējuma ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem caurejas līdzekļi neiedarbojas pietiekami labi.

Nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

2. Kas Jums jāzina pirms Resolor lietošanas

Nelietojiet Resolor šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret prucalopriidu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums tiek veikta nieru dialīze;
- ja Jums ir zarnu sienas plīsums vai zarnu nosprostojums, smags zarnu trakta iekaisums, piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts vai toksiska resnās/taisnās zarnas paplašināšanās.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Resolor lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Lietojot Resolor, ievērojiet īpašu piesardzību un pastāstiet savam ārstam:

- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jūs pašlaik esat ārsta uzraudzībā kādas nopietnas medicīniskas problēmas dēļ, piemēram, plaušu vai sirds slimības, nervu sistēmas vai garīgās veselības problēmu, vēža, AIDS vai hormonu traucējumu dēļ.

Ja Jums ir ļoti stipra caureja, kontracepcijas tabletes var neiedarboties pilnvērtīgi, tāpēc ieteicams lietot papildu kontracepcijas līdzekli. Skatiet norādījumus lietotā kontracepcijas līdzekļa lietošanas instrukcijā.

Citas zāles un Resolor

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Resolor kopā ar uzturu un dzērienu

Resolor jebkurā dienas laikā var lietot kopā ar uzturu vai dzērienu vai bez tiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Resolor nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

- Ja esat stāvoklī vai plānojat grūtniecību, izstāstiet to ārstam.
- Resolor lietošanas laikā izmantojiet efektīvu kontracepcijas metodi, lai nepieļautu grūtniecību.
- Ja ārstēšanās ar Resolor laikā iestājas grūtniecība, izstāstiet to ārstam.

Zīdīšanas periodā prukaloprīds var izdalīties mātes pienā. Ārstēšanās ar Resolor laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Izrunājiet to ar ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Resolor nav ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Taču dažreiz – īpaši pirmajā ārstēšanas dienā – Resolor var izraisīt reiboni un nogurumu, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Resolor satur laktozi

Ja Jūsu ārsts Jums ir teicis, ka Jūs nepanesat dažus cukurus, pirms šo zāļu lietošanas sazinieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot Resolor

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Resolor lietojiet katru dienu tik ilgi, cik ārsts to parakstījis.

Iespējams, ārsts gribēs vēlreiz izvērtēt Jūsu stāvokli un ieguvumu no nepārtrauktas ārstēšanas pēc pirmajām 4 nedēļām un vēlāk ar regulāriem starplaikiem.

Parastā Resolor deva lielākajai daļai pacientu ir viena 2 mg tablete vienreiz dienā.

Ja esat vecāks par 65 gadiem vai ja Jums ir smaga aknu slimība, sākuma deva ir viena 1 mg tablete vienreiz dienā, ko nepieciešamības gadījumā ārsts var palielināt līdz 2 mg vienreiz dienā.

Ja Jums ir smaga nieru slimība, ārsts var parakstīt arī mazāku devu nekā viena 1 mg tablete dienā.

Lietojot lielāku devu par ieteikto, līdzeklis nedarbosies labāk.

Resolor ir paredzēts vienīgi pieaugušajiem, un to nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Ja esat lietojis Resolor vairāk, nekā noteikts

Svarīgi ir ievērot ārsta parakstīto devu. Ja esat lietojis Resolor vairāk nekā noteikts, iespējams, Jums būs caureja, galvassāpes un/vai slikta dūša. Caurejas gadījumā dzeriet pietiekami daudz ūdens.

Ja esat aizmirsis lietot Resolor

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Nākamo devu lietojiet parastajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Resolor

Ja Jūs pārtraucat lietot Resolor, Jums atkal var rasties aizcietējums.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības lielākoties rodas ārstēšanās sākumā un, ja ārstēšanos turpina, parasti izzūd dažu dienu laikā.

Ļoti bieži ziņots par šādām blakusparādībām (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem): galvassāpes, slikta dūša, caureja un sāpes vēderā.

Bieži ziņots par šādām blakusparādībām (iespējamās līdz 1 no 10 lietotājiem): samazināta ēstgriba, reibonis, vemšana, gremošanas traucējumi (dispepsija), vēdera uzpūšanās, patoloģiskas zarnu skaņas, nogurums.

Novērotas arī šādas retāk sastopamas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 lietotājiem): trīce, sirdsklauves, asiņošana no taisnās zarnas, biežāka urinācija (polakiūrija), drudzis un slikta pašsajūta. Ja Jums rodas sirdsklauves, lūdzu, pastāstiet to ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Resolor

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “Derīgs līdz:” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā, lai sargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Resolor satur

Aktīvā viela ir prukaloprīds.

Viena Resolor 1 mg apvalkotā tablete satur 1 mg prukaloprīda (sukcināta formā).

Viena Resolor 2 mg apvalkotā tablete satur 2 mg prukaloprīda (sukcināta formā).

Citas sastāvdaļas ir:

laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu), mikrokristāliska celuloze, koloidāls silīcija dioksīds, magnija stearāts, hipromeloze, triacetīns, titāna dioksīds (E171), makrogols. 2 mg tablete satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E172), dzelteno dzelzs oksīdu (E172), indigo karmīna alumīnija laku (E132).

Resolor ārējais izskats un iepakojums

Resolor 1 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz pelēkbaltas, apaļas formas tabletes ar apzīmējumu “PRU 1” vienā pusē.

Resolor 2 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, apaļas formas tabletes ar apzīmējumu “PRU 2” vienā pusē.

Resolor iepakojums – alumīnija/alumīnija perforēts blisteris (ar kalendāru) pa septiņām tabletēm ar vienu devu kontūrlīdzdā. Katrā iepakojumā ir 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 vai 84 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Īrija

Tel: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Ražotājs

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Beļģija

Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen

I-04100 Borgo San Michele (Latina)

Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.