

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Resolor 1 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg ta' prucalopride (bħala succinate).

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull pillola miksija b'rita fiha 142.5 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli bojod għal abjad jagħti fil-griz tonidi, bikonvessi u mmarkati bi "PRU 1" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Resolor huwa indikat għat-trattament sintomatika ta' stitikezza kronika f'adulti li fuqhom, il-lassattivi ma jipprovdux solliev adegwat.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti: 2 mg darba kuljum mal-ikel jew mhux mal-ikel, fi kwalunkwe hin tal-ġurnata.

Minħabba l-mod ta' azzjoni speċifiku ta' prucalopride (stimulazzjoni tal-motilità propulsiva), it-teħid ta' iżjed mid-doża ta' kuljum ta' 2 mg mhuwiex mistenni li jżid l-effikaċja.

Jekk it-teħid ta' prucalopride darba kuljum ma jkunx effikaċi wara 4 ġimgħat ta' kura, il-pazjent għandu jerga' jiġi eżaminat u għandu jiġi evalwat mill-ġdid il-benefiċċju li titkompla l-kura.

L-effikaċja ta' prucalopride ġiet stabbilita fi studji *double-blind*, ikkontrollati bi placebo, li damu għaddejjin sa 3 xhur. L-effikaċja lil hinn minn tliet xhur ma ntwerietx fi studji kkontrollati bi placebo (ara sezzjoni 5.1). Fil-każ ta' kura fit-tul, il-benefiċċju għandu jerga' jiġi evalwat f'intervalli regolari.

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni akbar fl-età (>65 sena): Ibda b'doża ta' 1 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2); jekk ikun meħtieġ, id-doża tista' tiżdied għal 2 mg darba kuljum.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi: Id-doża għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (GFR <30 ml/min/1.73 m²) hi 1 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi minn ħafif sa moderat.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied: Pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) jibdwew b'1 mg darba kuljum li tista' tiżdied għal 2 mg jekk ikun hemm bżonn biex titjeb l-effikaċja, u jekk id-doża ta' 1 mg tkun ittollerata tajjeb (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif għal moderat.

Popolazzjoni pedjatrika: Resolor ma għandux jintuża fi tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f' sezzjoni 6.1.
- Indeboliment tal-kliewi li jeħtieġ dijalizi.
- Perforazzjoni jew ostruzzjoni intestinali minħabba disturb strutturali jew funzjonali fil-membrana tal-imsaren, ileus ostruttiv, kundizzjonijiet infjammatorji severi tal-apparat intestinali, bħall-marda ta' Crohn, u kolite ulċerattiva u megakolon/megarektum tossiku.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

It-tneħħija mill-kliewi hi r-rotta prinċipali tat-tneħħija ta' prucalopride (ara sezzjoni 5.2). Hi rakkomandata doża ta' 1 mg f'individwi li jkollhom indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Għandu jkun hemm kawtela meta tingħata riċetta għal Resolor lil pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C) minħabba dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Hemm informazzjoni limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Resolor għall-użu f'pazjenti b'mard sever u klinikament instabbli fl-istess hin (eż. mard kardjovaskulari jew tal-pulmun, disturbjoni newroloġiċi jew psikjatriċi, kanċer jew AIDS u disturbjoni endokrinali oħra). Għandha tintuża kawtela meta Resolor jiġi preskritt lil pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet, speċjalment meta jintuża f'pazjenti li jkollhom storja medika ta' aritmiji jew mard kardjovaskulari iskemiku.

F'każ ta' dijarrea akuta, tista' tonqos l-effikaċja tal-kontraċettivi orali u għalhekk huwa rakkomandat li jintuża metodu kontraċettiv addizzjonali sabiex ikun evitat il-falliment possibbli tal-kontraċezzjoni orali (ara l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni tal-kontraċettivi orali).

Il-pilloli fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prucalopride għandu potenzjal farmakokinetiku baxx ta' interazzjoni. Jitneħħa b'mod estensiv mhux mibdul fl-awrina (madwar 60% tad-doża) u l-metabolizmu *in vitro* hu baxx ħafna.

Prucalopride ma jimpedixxix attivitajiet speċifiċi ta' CYP450 fi studji *in vitro* dwar mikrożomi ta' fwied uman f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod terapewtiku.

Għalkemm prucalopride jista' jkun substrat dgħajjef għall-glikoproteina P (P-gp), mhuwiex inibitur tal-P-gp f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effetti ta' prucalopride fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Instabet zieda ta' 30% fil-konċentrazzjoni ta' erythromycin fil-plażma waqt l-għoti flimkien ma' prucalopride. Il-mekkanizmu ta' din l-azzjoni mhuwiex ċar.

Prucalopride ma kellu l-ebda effetti rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' warfarin, digoxin, alkohol, paroxetine jew kontraċettivi orali.

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' prucalopride

Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum), inibitur b'saħħtu ta' CYP3A4 u tal-P-gp, zied l-espożizzjoni sistemika għal prucalopride b'madwar 40%. Dan l-effett hu għir ħafna biex ikun klinikament

rilevanti. Interazzjonijiet ta' daqs simili jistgħu jkunu mistennija b'inibituri qawwija oħrajn tal-P-gp bħal verapamil, cyclosporine A u quinidine.

Doži terapewtiċi ta' probenecid, cimetidine, erythromycin u paroxetine ma affettwawx il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' prucalopride.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament bi prucalopride.

Tqala

Hemm ammont limitat ta' *data* mill-użu ta' prucalopride f'nisa tqal. Ġew osservati każijiet ta' abort spontanju matul l-istudji kliniċi, għalkemm, fil-preżenza ta' fatturi ta' riskju oħrajn, mhix magħrufa r-relazzjoni ma' prucalopride. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (inkluż fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp wara t-twelid) (ara sezzjoni 5.3). Resolor mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċettiv.

Treddigh

Studju fuq il-bnedmin wera li prucalopride hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. F'doži terapewtiċi ta' Resolor, mhuwiex mistennija effetti fuq trabi tat-twelid/trabi mreddgħa. Fin-nuqqas ta' dejta umana f'nisa li jreddgħu b'mod attiv waqt li jieħdu Resolor, għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex titwaqqaf it-terapija b'Resolor b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Studji fuq l-animali jindikaw li m'hemmx effett fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Resolor jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, peress li ġew osservati sturdament u għeja fl-istudji kliniċi, b'mod partikolari matul l-ewwel güranta ta' kura (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'analizi integrata ta' 17-il studju *double-blind*, ikkontrollat bi placebo, Resolor inġhata oralment lil madwar 3,300 pazjent bi stitikezza kronika. Minn dawn, aktar minn 1,500 pazjent irċiew Resolor fid-doża rakkomandata ta' 2 mg kuljum, filwaqt li madwar 1,360 ġew ikkurati b'4 mg ta' prucalopride kuljum. L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti assoċjati mat-terapija b'Resolor 2 mg huma wġiġħ ta' ras (17.8%) u sintomi gastrointestinali (uġiġħ addominali (13.7%), nawsja (13.7%) u dijarea (12.0%)). Ir-reazzjonijiet avversi jseħħu l-aktar fil-bidu tat-terapija u ġeneralment jgħibu fi żmien ftit granet wara li titkompla l-kura. Reazzjonijiet avversi oħra ġew irrappurtati b'mod okkażjonali. Il-maġġoranza tal-avvenimenti avversi kienu ħfief sa moderati fl-intensità tagħhom.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrappurtati fi studji kliniċi kkontrollati fid-doża rakkomandata ta' 2 mg bi frekwenzi li jikkorrispondu għal komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont il-gravità tagħhom, bl-aktar gravi jitnizzlu l-ewwel. Il-frekwenzi huma kkalkulati fuq il-baži tal-analizi integrata ta' 17-il studju kliniku, *double-blind*, ikkontrollati bi placebo.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi għall-Mediċina (ADRs) Assoċjati ma' Resolor		
Sistema/Klassifikazzjoni tal-Organi	Kategorija ta' Inċidenza	Reazzjoni Avversa għall-Mediċina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigħ ta' ras
	Komuni	Sturdament
	Mhux komuni	Rogħda, emigranja
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Palpitazzjonijiet
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Mejt
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Nawsja, dijarea, ugħigħ addominali
	Komuni	Rimettar, dispepsija, gass, ħsejjes mhux normali mill-imsaren
	Mhux komuni	Emorragija rektali
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Pollakjurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Gheja
	Mhux komuni	Deni, telqa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Wara l-ewwel ġurnata tal-kura, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu rrapportati bi frekwenzi simili (inċidenza ta' mhux aktar minn 1% differenti bejn prucalopride u l-plaċebo) waqt terapiji kemm b'Resolor kif ukoll bi plaċebo, bl-eċċezzjoni tan-nawsja u d-dijarea li xorta seħhew aktar ta' spiss waqt terapija b'Resolor, iżda kienu inqas notevoli (differenzi fl-inċidenza bejn Resolor u plaċebo ta' 1.3% u 3.4%, rispettivament).

Ġew irrappurtati palpitazzjonijiet f'0.7% tal-pazjenti fuq plaċebo, f'0.9% tal-pazjenti fuq 1 mg ta' prucalopride, f'0.9% tal-pazjenti fuq 2 mg ta' prucalopride u f'1.9% tal-pazjenti fuq 4 mg ta' prucalopride. Il-magġoranza tal-pazjenti komplew jużaw prucalopride. L-istess bħal kwalunkwe sintomu ġdid ieħor, il-pazjenti għandhom jiddiskutu l-bidu ġdid ta' palpitazzjonijiet mat-tabib tagħhom.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studju fuq voluntiera b'saħħithom, il-kura bi prucalopride kienet ittollerata tajjeb meta ngħatat fi skema ta' dożaġġ up-titrating sa 20 mg darba kuljum (10 darbiet tad-doża terapewtika rakkomandata).

Doża eċċessiva tista' tirriżulta f' sintomi li jirriżultaw minn esaġerazzjoni tal-effetti farmakodinamiċi magħrufa ta' prucalopride u jinkludu wġiġh ta' ras, nawsja u dijarea. Ma teżistix kura speċifika għal doża eċċessiva b' Resolor. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi kkurat għall-effetti tas-sintomi u għandhom jinbdew miżuri ta' sostenn, kif meħtieġ. It-telf estensiv ta' fluwidi minhabba dijarea jew rimettar jista' jkun jeħtieġ korrezzjoni tad-disturbi tal-elettroliti.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħrajn kontra l-istitikezza, Kodiċi ATC: A06AX05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Prucalopride hu dihydrobenzofurancarboxamide b'attivitajiet gastrointestinali prokinetiċi.

Prucalopride hu agonista selettiv, b'affinità kbira għar-riċetturi (5-HT₄) ta' serotonin, li aktarx jispjega l-effetti prokinetiċi tiegħu. *In vitro*, kien biss f'koncentrazzjonijiet li qabżu l-affinità tiegħu għar-riċettur 5-HT₄ b'mill-anqas 150 darba, li kienet rilevata affinità għal riċetturi oħra. Fil-firien, prucalopride *in vivo*, b'doži oġhla minn 5 mg/kg (30-70 darba u aktar tal-espozizzjoni klinika), induċa iperprolattinimija kkawżata minn azzjoni antagonistika fir-riċettur D2.

Fil-klieb, prucalopride jibdel il-mudelli ta' motilità tal-kolon permezz ta' stimulazzjoni tar-riċettur 5-HT₄ ta' serotonin: hu jstimula l-motilità prossimali tal-kolon, iżid il-motilità gastroduwodenali u jaċċellera t-tbattil gastriku ttardjat. Barra minn hekk, prucalopride jikkawża kontrazzjonijiet migranti kbar hafna. Dawn huma ekwivalenti għall-movimenti tal-massa kolonika fil-bnedmin, u jipprovdu l-forza propulsiva prinċipali għall-ippurgar. Fil-klieb, l-effetti osservati fl-apparat gastrointestinali huma sensitivi għal imblokk b'agonisti selettivi tar-riċetturi 5-HT₄ li juri li l-effetti osservati jiġu kkawżati permezz ta' azzjoni selettiva fuq ir-riċetturi 5-HT₄.

Dawn l-effetti farmakodinamiċi ta' prucalopride ġew ikkonfermati f'individwi bi stitikezza kronika permezz ta' manometrija fi studju *reader-blinded, crossover*, randomizzat, b'tikketta mikxufa li investiga l-effett ta' 2 mg ta' prucalopride u lassattiv osmotiku fuq il-motilità tal-kolon kif iddeterminat mill-għadd ta' kontrazzjonijiet bi propagazzjoni b'amplitudni kbira tal-kolon (HAPCs - high-amplitude propagating contractions, magħrufin ukoll bħala kontrazzjonijiet migranti kbar hafna). Meta mqabbla ma' kura għal stitikezza li taħdem permezz ta' azzjoni osmotika, stimulazzjoni prokinetika b'prucalopride ziedet il-motilità kolonika kif imkejla min-numru ta' HAPCs matul l-ewwel 12-il siegħa wara t-tehid tal-prodott taħt investigazzjoni. Is-sinifikat kliniku jew il-benefiċċju ta' dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni meta mqabbla ma' lassattivi oħrajn ma ġewx investigati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Popolazzjoni adulta

L-effikaċja ta' Resolor ġiet stabbilita fi tliet studji *double-blind*, multiċentriċi, li fihom il-parteciċipanti ntagħzlu b'mod każwali, ta' 12-il ġimġha, ikkontrollati bi placebo fuq individwi bi stitikezza kronika (n=1,279 fuq Resolor, 1,124 mara, 155 raġel). Id-doži ta' Resolor studjati f'kull wieħed minn dawn it-tliet studji kienu jinkludu 2 mg u 4 mg darba kuljum. Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon (%) ta' individwi li laħqu normalizzazzjoni tal-movimenti tal-imsaren definita bħala medja ta' tliet movimenti jew aktar spontanji kompleti tal-imsaren (SCBM) kull ġimġha tul il-perjodu tal-kura ta' 12-il ġimġha.

Il-proporzjon ta' pazjenti nisa li fihom il-lassattivi ma jirnexx ilhomx jipprovdu serħan adegwat ikkurati bid-doża rakkomandata ta' 2 mg ta' Resolor (n=458) li laħqu medja ta' ≥ 3 SCBM kull ġimġha kien ta' 31.0% (ġimġha 4) u 24.7% (ġimġha 12), versus 8.6% (ġimġha 4) u 9.2% (ġimġha 12) fuq placebo. Titjib klinikament sinifikanti ta' ≥ 1 SCBM kull ġimġha, l-iktar punt aħhari ta' effikaċja sekondarja importanti, inkiseb f'51.0% (ġimġha 4) u 44.2% (ġimġha 12) ta' pazjenti kkurati b'2 mg ta' Resolor versus 21.7% (ġimġha 4) u 22.6% (ġimġha 12) ta' pazjenti fuq placebo.

Ġie stabbilit ukoll li l-effett ta' Resolor fuq ippurgar spontanju (spontaneous bowel movements - SBM) kien statistikament superjuri għall-plaċebo għall-proporzjon ta' pazjenti li kellhom zieda ta' ≥ 1 SBM/ġimgha fuq il-perjodu ta' kura ta' 12-il ġimgha. F'ġimgha 12, 68.3 % tal-pazjenti kkurati b'2 mg ta' Resolor kellhom zieda medja ta' ≥ 1 SBM/ġimgha kontra 37.0 % tal-pazjenti fuq il-plaċebo ($p < 0.001$ vs plaċebo).

Fit-tliet studji kollha, il-kura b'Resolor rriżultat ukoll f'titjib sinifikanti f'sett validat ta' kejl tas-sintomi speċifiku għall-marda (PAC-SYM), fosthom sintomi addominali (nefha, skonfort, uġiġh u bugħawwieġ), tal-ippurgar (ippurgar mhux komplut, allarm falz, tintqanzah, iebes wisq, żgħir wisq) u tar-rektum (ippurgar bl-uġiġh, hruq, hruq ta' demm/ticrit), stabbiliti f'ġimgha 4 u f'ġimgha 12. F'ġimgha 4, il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' ≥ 1 kontra l-linja bażi fis-sottoskali ta' sintomi PAC-SYM addominali, tal-ippurgar u tar-rektum kienu ta' 41.3 %, 41.6 %, u 31.3 % rispettivament f'pazjenti kkurati b'Resolor 2 mg meta mqabbla ma' 26.9 %, 24.4 % u 22.9 % f'pazjenti fuq il-plaċebo. Riżultati simili ġew osservati f'Ġimgha 12: 43.4 %, 42.9 %, u 31.7 % rispettivament f'pazjenti li kienu qed jieħdu 2 mg ta' Resolor kontra 26.9 %, 27.2 %, u 23.4 % f'pazjenti fuq il-plaċebo ($p < 0.001$ vs plaċebo).

Benefiċċju sinifikanti fuq numru ta' Kejl tal-Kwalità tal-Ħajja, bħal-livell ta' sodisfazzjon bil-kura u bir-ritmu tal-ippurgar, skumdità fiżika u psikosocjali u nkwieta u thassib, ġie osservat ukoll fil-punt ta' evalwazzjoni ta' ġimgha 4 kif ukoll ta' ġimgha 12. F'Ġimgha 4, il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' ≥ 1 kontra l-linja bażi fis-sottoskala ta' sodisfazzjoni Evalwazzjoni tal-Pazjent ta' Stitikezza-Kwalità tal-Ħajja (Assessment of Constipation-Quality of Life - PAC-QOL) kien ta' 47.7 % f'pazjenti kkurati b'Resolor 2 mg meta mqabbla ma' 20.2 % f'pazjenti fuq il-plaċebo. Riżultati simili ġew osservati f'Ġimgha 12: 46.9 % f'pazjenti li kienu qed jieħdu 2 mg ta' Resolor kontra 19.0 % f'pazjenti fuq il-plaċebo ($p < 0.001$ vs plaċebo).

Barra minn hekk, l-effikaċja, is-sigurtà u t-tollerabbiltà ta' Resolor f'pazjenti rġiel bi stitikezza kronika kienu evalwati fi studju ta' 12-il ġimgha, ikkontrollat bi plaċebo, *double-blind*, randomizzat, multi ċentriku (N=370). Il-punt aħhari primarju ntlahaq: perċentwal statistikament ogħla b'mod sinifikanti ta' individwi fil-grupp ta' Resolor (37.9%) kellhom medja ta' ≥ 3 SCBMs/ġimgha meta mqabbel ma' individwi fil-grupp ta' kura bi plaċebo (17.7%) ($p < 0.0001$) matul il-perjodu ta' kura *double-blind* ta' 12-il ġimgha. Il-profil tas-sigurtà ta' Resolor kien konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti nisa.

Studju fit-tul

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Resolor f'pazjenti (ta' ≥ 18 -il sena) bi stitikezza kronika ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wieħed, randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bi plaċebo ta' 24 ġimgha (N=361). Il-proporzjon ta' pazjenti bi frekwenza medja ta' ≥ 3 movimenti spontanji kompleti tal-imsaren (SCBM- Spontaneous Complete Bowel Movements) fil-ġimgha (jiġifieri, dawk li wieġbu) tul il-fażi ta' kura *double-blind* ta' 24 ġimgha ma kienx statistikament differenti ($p=0.367$) bejn il-grupp ta' kura ta' Resolor (25.1%) u dak tal-plaċebo (20.7%). Id-differenza bejn il-gruppi ta' kura fil-frekwenza medja ta' kull ġimgha ta' ≥ 3 SCBM ma kinitx statistikament sinifikanti tul il-Ġimghat 1-12, u dan huwa inkonsistenti mal-5 studji l-oħrajn kkontrollati bi plaċebo ta' 12-il ġimgha, b'aktar minn ċentru wieħed, randomizzati, *double-blind* u dan juri effikaċja f'dan il-punt ta' żmien f'pazjenti adulti. Għaldaqstant, l-istudju jitqies li huwa wieħed inkonklussiv fir-rigward tal-effikaċja. Madankollu, it-totalità tad-dejta inkluż l-istudji l-oħrajn fuq 12-il ġimgha *double-blind*, ikkontrollati bi plaċebo jappoġġat l-effikaċja ta' Resolor. Il-profil tas-sigurtà ta' Resolor f'dan l-istudju ta' 24 ġimgha kien konsistenti ma' dak li deher fl-istudji preċedenti ta' 12-il ġimgha.

Intwera li Resolor ma jikkawżax fenomeni rebound, u lanqas ma jwassal għad-dipendenza.

Studju TOT

Sar studju komprensiv tal-QT biex jiġu evalwati l-effetti ta' Resolor fuq l-intervall tal-QT b'dozi terapewtiċi (2 mg) u b'dozi supraterapewtiċi (10 mg) u mqabbla mal-effetti ta' plaċebo u kontroll pożittiv. Dan l-istudju ma weriex differenzi sinifikanti bejn Resolor u l-plaċebo b'kull doża, ibbażat fuq il-kejl medju tal-QT u *outlier analysis*. Dan ikkonferma r-riżultati ta' żewġ studji dwar il-QT ikkontrollati bi plaċebo. Fi studji kliniċi *double-blind*, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi u aritmiji ventrikulari relatati mal-QT kienet baxxa u paragonabbli mal-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Resolor f'pazjenti pedjatriċi (li għandhom 6 xhur sa 18-il sena) bi stitikezza funzjonali, ġew evalwati fi prova kkontrollata bi placebo, *double-blind* ta' 8 ġimgħat (N=213), segwita minn studju (Polyethylene glycol 4000) ikkontrollat b'komparatur b'tikketta mikxufa ta' 16-il ġimgħa ta' massimu ta' 24 ġimgħa (N=197). Id-doża tal-bidu mogħtija kienet ta' 0.04 mg/kg/jum titrata bejn 0.02 u 0.06 mg/kg/jum (sa massimu ta' 2 mg kuljum) għal tfal li jiżnu ≤50 kg mogħtija bhala soluzzjoni orali ta' Resolor jew placebo li jaqbel. Tfal li jiżnu >50 kg irċewew 2 mg/jum pilloli ta' Resolor jew placebo li jaqbel.

Ir-rispons għall-kura ġie ddefinit bhala li għandu medja ta' ≥3 movimenti spontanji tal-imsaren (SBM) fil-ġimgħa u għadd medju ta' episodji ta' inkontinenza tal-feċi ta' ≤1 kull ġimgħatejn. Ir-riżultati tal-istudju ma urew ebda differenza fl-effikaċja bejn Resolor u placebo b'rati ta' rispons ta' 17% u 17.8% rispettivament (P=0.9002). B'mod ġenerali, Resolor ġie ttollerat tajjeb. L-inċidenza tal-pazjenti b'għallinqas episodju wieħed avvers li rriżulta mill-kura (TEAE - treatment-emergent adverse event) kienet simili bejn il-grupp tal-kura b'Resolor (69.8%) u l-grupp tal-kura bi placebo (60.7%). B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà ta' Resolor fit-tfal kien l-istess bhala dak fl-adulti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Prucalopride jiġi assorbit malajr; wara doża orali waħda ta' 2 mg f'individwi b'saħħithom, is- C_{max} intlaħqet fi żmien 2-3 sigħat. Il-bijodisponibilità orali assoluta hi >90%. It-tehid fl-istess hin tal-ikel ma jaffettwax il-bijodisponibilità orali ta' prucalopride.

Distribuzzjoni

Prucalopride jiġi ddistribwit b'mod estensiv, u għandu volum ta' distribuzzjoni fiss (V_{dss}) ta' 567 litru. It-twaħħil ta' prucalopride mal-proteini tal-plażma hu ta' madwar 30%.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu mhuwiex ir-rotta prinċipali tat-tneħħija ta' prucalopride. *In vitro*, il-metaboliżmu fil-fwied uman hu bil-mod hafna u jinstabu ammonti żgħar hafna biss ta' metaboliti. Fi studju ta' doża orali bi prucalopride radjutikkettat fil-bniedem, kienu rkuprati ammonti żgħar ta' seba' metaboliti fl-awrina u fl-ippurgar. Il-metabolit li kien l-aktar preżenti fl-ekskreta, R107504, ammonta għal 3.2% u 3.1% tad-doża fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament. Metaboliti oħrajn identifikati u kkwantifikati fl-awrina u l-ippurgar kienu R084536 (iffurmata minn N-dealkilazzjoni) li ammontaw għal 3% tad-doża u l-prodotti tal-idrossilazzjoni (3% tad-doża) u N-ossidazzjoni (2% tad-doża). Is-sustanza attiva mhux mibdula kienet tammonta għal madwar 92-94% tar-radjuattività totali fil-plażma. R107504, R084536 u R104065 (iffurmata b'O-demetilizzjoni) kienu identifikati bhala metaboliti minuri fil-plażma.

Eliminazzjoni

Porzjon kbir mis-sustanza attiva jitneħħa mhux mibdul (60-65% tad-doża mogħtija fl-awrina u madwar 5% fl-ippurgar). It-tneħħija ta' prucalopride mhux mibdul mill-kliewi tinvolvi kemm filtrazzjoni passiva kif ukoll sekrezzjoni attiva. Prucalopride jitneħħa mill-plażma b'medja ta' 317 ml/min. Il-half-life terminali tiegħu hi ta' madwar ġurnata. L-istat fiss jintlaħaq fi żmien tlieta sa erbat ijiem. B'kura ta' 2 mg ta' prucalopride darba kuljum, il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tvarja bejn l-inqas u l-ogħla valuri ta' 2.5 u 7 ng/ml, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni wara dożaġġ darba kuljum varja minn 1.9 għal 2.3. Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' prucalopride huma proporzjonali mad-doża fil-medda terapewtika u lil hinn (ittestjata sa 20 mg). Prucalopride darba kuljum juri proprietajiet kinetiċi indipendenti mill-hin waqt kura fit-tul.

Popolazzjonijiet speċjali

Proprietajiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tneħħija totali apparenti ta' prucalopride kienet korrelatata mat-tneħħija tal-krejinina, iżda li l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess jew ir-razza ma kellhom ebda influwenza.

Persuni akbar fl-età

Wara l-ghoti ta' 1 mg darba kuljum, l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-AUC ta' prucalopride f'persuni akbar fl-età kienu 26% sa 28% oghla milli fiż-żgħażaġh. Dan l-effett jista' jkun attribwit għal funzjoni tal-kliwi mnaqqsa f'persuni akbar fl-età.

Indeboliment tal-kliwi

Meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi, il-konċentrazzjonijiet ta' prucalopride fil-plażma wara doża waħda ta' 2 mg kienu bħala medja 25% u 51% oghla f'individwi b'indeboliment hafif tal-kliwi (Cl_{CR} 50-79 ml/min) u indeboliment moderat (Cl_{CR} 25-49 ml/min), rispettivament. F'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kienu 2.3 darbiet tal-livelli f'individwi b'saħħithom (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

It-tneħħija mhux tal-kliwi tikkontribwixxi għal madwar 35% tat-tneħħija totali. Fi studju żgħir farmakokinetiku, is- C_{max} u l-AUC ta' prucalopride kienu, bħala medja, 10-20% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat sa sever meta mqabbla ma persuni b'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Informazzjoni mhux klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin u għall-iżvilupp. Sensiela estiża ta' studji dwar is-sigurtà farmakoloġika b'enfasi speċjali fuq il-parametri kardjovaskulari ma wriet l-ebda bidla rilevanti fil-parametri emodinamiċi u derivati mill-ECG (QTc) bl-eċċezzjoni ta' żieda modesta fir-ritmu tal-qalb u fil-pressjoni tad-demem osservati fi ħnieżer anestetizzati wara għoti fil-vini, u żieda fil-pressjoni tad-demem fi klieb konxji wara għoti bolus fil-vini, li ma kinitx osservata la fi klieb anestetizzati u lanqas wara għoti orali fi klieb li laħqu livelli simili fil-plażma. Studju tat-tossicità neonatali/żgħar taħt il-ġilda imwettaq f'firien ta' 7-55 jum ta' età rrizulta f'NOAEL ta' 10 mg/kg/jum. Il-proporzjonijiet ta' espożizzjoni tal-AUC_{0-24h} fin-NOAEL meta mqabbel ma' tfal umani (dożati b'madwar 0.04 mg/kg kuljum) varjaw bejn 21 u 71 u dan jipprovdni margini ta' sigurtà adegwat għad-doża klinika.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Lactose monohydrate
Triacetin
Titanium dioxide (E171)
Macrogol

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Erba 'snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/perforati tal-aluminju għal dozi singoli (immarkati bil-kalendarju) li fihom 7 pilloli. Kull pakkett fih 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 jew 84 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/581/001 (28 pillola)
EU/1/09/581/003 (7 pilloli)
EU/1/09/581/005 (14-il pillola)
EU/1/09/581/007 (84 pillola)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru, 2009
Data tal-aħħar tiġdid: Ġunju 6, 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Resolor 2 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg ta' prucalopride (bħala prucalopride succinate).

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 156.75 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli roża tondi, bikonvessi u mmarkati bi "PRU 2" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Resolor huwa indikat għat-trattament sintomatika ta' stitikezza kronika f'adulti li fuqhom, il-lassattivi ma jipprovdwx solliw adegwat.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti: 2 mg darba kuljum mal-ikel jew mhux mal-ikel, fi kwalunkwe hin tal-ġurnata.

Minħabba l-mod ta' azzjoni speċifiku ta' prucalopride (stimulazzjoni tal-motilità propulsiva), it-teħid ta' iżjed mid-doża ta' kuljum ta' 2 mg mhuwiew mistenni li jżid l-effikaċja.

Jekk it-teħid ta' prucalopride darba kuljum ma jkun effikaċi wara 4 ġimgħat ta' kura, il-pazjent għandu jerġa' jiġi eżaminat u għandu jiġi evalwat mill-ġdid il-benefiċċju li titkompla l-kura.

L-effikaċja ta' prucalopride ġiet stabbilita fi studji *double-blind*, ikkontrollati bi placebo, li damu għaddejjin sa 3 xhur. L-effikaċja lil hinn minn tliet xhur ma ntwerietx fi studji kkontrollati bi placebo (ara sezzjoni 5.1). Fil-każ ta' kura fit-tul, il-benefiċċju għandu jerġa' jiġi evalwat f'intervalli regolari.

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni akbar fl-età (>65 sena): Ibda b'doża ta' 1 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.2); jekk ikun meħtieġ, id-doża tista' tiżdied għal 2 mg darba kuljum.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi: Id-doża għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (GFR <30 ml/min/1.73 m²) hi 1 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi minn ħafif sa moderat.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied: Pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) jibdw b'1 mg darba kuljum li tista' tiżdied għal 2 mg jekk ikun hemm bżonn biex titjeb l-effikaċja, u jekk id-doża ta' 1 mg tkun ittollerata tajjeb (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif għal moderat.

Popolazzjoni pedjatrika: Resolor ma għandux jintuża fi tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f' sezzjoni 6.1.
- Indeboliment tal-kliewi li jeħtieġ dijaliżi.
- Perforazzjoni jew ostruzzjoni intestinali minhabba disturb strutturali jew funzjonali fil-membrana tal-imsaren, ileus ostruttiv, kundizzjonijiet infjammatorji severi tal-apparat intestinali, bhall-marda ta' Crohn, u kolite ulċerattiva u megakolon/megarektum tossiku.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tneħħija mill-kliewi hi r-rotta prinċipali tat-tneħħija ta' prucalopride (ara sezzjoni 5.2). Hi rakkomandata doża ta' 1 mg f'individwi li jkollhom indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Għandu jkun hemm kawtela meta tingħata riċetta għal Resolor lil pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C) minhabba dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Hemm informazzjoni limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' Resolor għall-użu f'pazjenti b'mard sever u klinikament instabbli fl-istess hin (eż. mard kardjovaskulari jew tal-pulmun, disturb newroloġiċi jew psikjatriċi, kanċer jew AIDS u disturb endokrinali oħra). Għandha tintuża kawtela meta Resolor jiġi preskritt lil pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet, speċjalment meta jintuża f'pazjenti li jkollhom storja medika ta' aritmiji jew mard kardjovaskulari iskemiku.

F'każ ta' dijarrea akuta, tista' tonqos l-effikaċja tal-kontraċettivi orali u għalhekk huwa rakkomandat li jintuża metodu kontraċettiv addizzjonali sabiex ikun evitat il-falliment possibbli tal-kontraċezzjoni orali (ara l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni tal-kontraċettivi orali).

Il-pilloli fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, id-defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prucalopride għandu potenzjal farmakokinetiku baxx ta' interazzjoni. Jitneħħa b'mod estensiv mhux mibdul fl-awrina (madwar 60% tad-doża) u l-metabolizmu *in vitro* hu baxx ħafna.

Prucalopride ma jimpedixxix attivitajiet speċifiċi ta' CYP450 fi studji *in vitro* dwar mikrożomi ta' fwied uman f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod terapewtiku.

Għalkemm prucalopride jista' jkun substrat dgħajjef għall-glikoproteina P (P-gp), mhuwiex inibitur tal-P-gp f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

L-effetti ta' prucalopride fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Instabet zieda ta' 30% fil-koncentrazzjoni ta' erythromycin fil-plażma waqt l-għoti flimkien ma' prucalopride. Il-mekkanizmu ta' din l-azzjoni mhuwiex ċar.

Prucalopride ma kellu l-ebda effetti rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' warfarin, digoxin, alkoħol, paroxetine jew kontraċettivi orali.

L-effetti ta' prodotti medicinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' prucalopride

Ketoconazole (200 mg darbtejn kuljum), inibitur b'saħħtu ta' CYP3AR u tal-P-gp, zied l-espożizzjoni sistemika għal prucalopride b'madwar 40%. Dan l-effett hu żgħir ħafna biex ikun klinikament rilevanti. Interazzjonijiet ta' daqs simili jistgħu jkunu mistennija b'inibituri qawwija oħrajn tal-P-gp bħal verapamil, cyclosporine A u quinidine.

Dozi terapewtiċi ta' probenecid, cimetidine, erythromycin u paroxetine ma affettwawx il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' prucalopride.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament bi prucalopride.

Tqala

Hemm ammont limitat ta' *data* mill-użu ta' prucalopride f'nisa tqal. Ġew osservati każijiet ta' abort spontanju matul l-istudji kliniċi, għalkemm, fil-preżenza ta' fatturi ta' riskju oħrajn, mhix magħrufa r-relazzjoni ma' prucalopride. Studji f'animali ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (inkluż fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp wara t-twelid) (ara sezzjoni 5.3). Resolor mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jużawx kontraċettiv.

Treddigh

Studju fuq il-bnedmin wera li prucalopride hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. F'dozi terapewtiċi ta' Resolor, mhuwiex mistennija effetti fuq trabi tat-twelid/trabi mreddgħa. Fin-nuqqas ta' dejta umana f'nisa li jreddgħu b'mod attiv waqt li jiehdu Resolor, għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex titwaqqaf it-terapija b'Resolor b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Studji fuq l-animali jindikaw li m'hemmx effett fuq il-fertilità tar-raġel jew tal-mara.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Resolor jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, peress li ġew osservati sturdament u gheja fl-istudji kliniċi, b'mod partikolari matul l-ewwel ġuranta ta' kura (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'analizi integrata ta' 17-il studju *double-blind*, ikkontrollat bi placebo, Resolor ingħata oralment lil madwar 3,300 pazjent bi stitikezza kronika. Minn dawn, aktar minn 1,500 pazjent irċiew Resolor fid-doża rakkomandata ta' 2 mg kuljum, filwaqt li madwar 1,360 ġew ikkurati b'4 mg ta' prucalopride kuljum. L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti assoċjati mat-terapija b'Resolor 2 mg huma wġiġh ta' ras (17.8%) u sintomi gastrointestinali (uġiġh addominali (13.7%), nawsja (13.7%) u dijarea (12.0%)). Ir-reazzjonijiet avversi jsehħu l-aktar fil-bidu tat-terapija u ġeneralment jgħibu fi żmien ftit ġranet wara li titkompla l-kura. Reazzjonijiet avversi oħra ġew irrapportati b'mod okkażjonali. Il-maġġoranza tal-avvenimenti avversi kienu ħfief sa moderati fl-intensità tagħhom.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati fi studji kliniċi kkontrollati fid-doża rakkomandata ta' 2 mg bi frekwenzi li jikkorrispondu għal komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont il-gravità tagħhom, bl-aktar gravi jitnizzlu l-ewwel. Il-frekwenzi huma kkalkulati fuq il-bażi tal-analizi integrata ta' 17-il studju kliniku, *double-blind*, ikkontrollati bi placebo.

Tabella 1: Reazzjonijiet Avversi għall-Mediċina (ADRs) Assoċjati ma' Resolor		
Sistema/Klassifikazzjoni tal-Organi	Kategorija ta' Inċidenza	Reazzjoni Avversa għall-Mediċina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras
	Komuni	Sturdament
	Mhux komuni	Rogħda, emigranja
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Palpitazzjonijiet
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Mejt
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Nawsja, dijarea, ugħigh addominali
	Komuni	Rimettar, dispepsija, gass, ħsejjes mhux normali mill-imsaren
	Mhux komuni	Emorragija rektali
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Pollakjurja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Gheja
	Mhux komuni	Deni, telqa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Wara l-ewwel ġurnata tal-kura, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu rrapportati bi frekwenzi simili (inċidenza ta' mhux aktar minn 1% differenti bejn prucalopride u l-plaċebo) waqt terapiji kemm b'Resolor kif ukoll bi plaċebo, bl-eċċezzjoni tan-nawsja u d-dijarea li xorta seħhew aktar ta' spiss waqt terapija b'Resolor, iżda kienu inqas notevoli (differenzi fl-inċidenza bejn Resolor u plaċebo ta' 1.3% u 3.4%, rispettivament).

Ġew irrappurtati palpitazzjonijiet f'0.7% tal-pazjenti fuq plaċebo, f'0.9% tal-pazjenti fuq 1 mg ta' prucalopride, f'0.9% tal-pazjenti fuq 2 mg ta' prucalopride u f'1.9% tal-pazjenti fuq 4 mg ta' prucalopride. Il-magħġoranza tal-pazjenti komplew jużaw prucalopride. L-istess bħal kwalunkwe sintomu ġdid ieħor, il-pazjenti għandhom jiddiskutu l-bidu ġdid ta' palpitazzjonijiet mat-tabib tagħhom.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studju fuq voluntiera b'saħħithom, il-kura bi prucalopride kienet ittollerata tajjeb meta nġhatat fi skema ta' dożaġġ up-titrating sa 20 mg darba kuljum (10 darbiet tad-doża terapewtika rakkomandata).

Doża eċċessiva tista' tirriżulta f'sintomi li jirriżultaw minn esaġerazzjoni tal-effetti farmakodinamiċi magħrufa ta' prucalopride u jinkludu wġiġh ta' ras, nawsja u dijarea. Ma teżistix kura speċifika għal doża eċċessiva b'Resolor. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi kkurat għall-effetti tas-sintomi u għandhom jinbdew miżuri ta' sostenn, kif meħtieġ. It-telf estensiv ta' fluwidi minhabba dijarea jew rimettar jista' jkun jeħtieġ korrezzjoni tad-disturbi tal-elettroliti.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħrajn kontra l-istitikezza, Kodiċi ATC: A06AX05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Prucalopride hu dihydrobenzofurancarboxamide b'attivatajiet gastrointestinali prokinetiċi.

Prucalopride hu agonista selettiv, b'affinità kbira għar-riċetturi (5-HT₄) ta' serotonin, li aktarx jispjega l-effetti prokinetiċi tiegħu. *In vitro*, kien biss f'koncentrazzjonijiet li qabżu l-affinità tiegħu għar-riċettur 5-HT₄ b'mill-anqas 150 darba, li kienet rilevata affinità għal riċetturi oħra. Fil-firien, prucalopride *in vivo*, b'doži oġhla minn 5 mg/kg (30-70 darba u aktar tal-espozizzjoni klinika), induċa iperprolattinimija kkawżata minn azzjoni antagonista fir-riċettur D2.

Fil-klieb, prucalopride jibdel il-mudelli ta' motilità tal-kolon permezz ta' stimolazzjoni tar-riċettur 5-HT₄ ta' serotonin: hu jstimula l-motilità prossimali tal-kolon, iżid il-motilità gastroduodenali u jaċċellera t-tbattil gastriku ttardjat. Barra minn hekk, prucalopride jikkawża kontrazzjonijiet migranti kbar hafna. Dawn huma ekwivalenti għall-movimenti tal-massa kolonika fil-bnedmin, u jipprovdu l-forza propulsiva prinċipali għall-ippurgar. Fil-klieb, l-effetti osservati fl-apparat gastrointestinali huma sensitivi għal imblokk b'agonisti selettivi tar-riċetturi 5-HT₄ li juri li l-effetti osservati jiġu kkawżati permezz ta' azzjoni selettiva fuq ir-riċetturi 5-HT₄.

Dawn l-effetti farmakodinamiċi ta' prucalopride ġew ikkonfermati f'individwi bi stitikezza kronika permezz ta' manometri fi studju *reader-blinded, crossover*, randomizzat, b'tikketta mikxufa li investiga l-effett ta' 2 mg ta' prucalopride u lassattiv osmotiku fuq il-motilità tal-kolon kif iddeterminat mill-għadd ta' kontrazzjonijiet bi propagazzjoni b'amplitudni kbira tal-kolon (HAPCs - high-amplitude propagating contractions, magħrufin ukoll bħala kontrazzjonijiet migranti kbar hafna). Meta mqabbla ma' kura għal stitikezza li taħdem permezz ta' azzjoni osmotika, stimolazzjoni prokinetika b'prucalopride ziedet il-motilità kolonika kif imkejla min-numru ta' HAPCs matul l-ewwel 12-il siegħa wara t-tehid tal-prodott taħt investigazzjoni. Is-sinifikat kliniku jew il-benefiċċju ta' dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni meta mqabbla ma' lassattivi oħrajn ma ġewx investigati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Popolazzjoni adulta

L-effikaċja ta' Resolor ġiet stabbilita fi tliet studji *double-blind*, multicentriċi, li fihom il-parteciċipanti ntagħzlu b'mod każwali, ta' 12-il ġimġha, ikkontrollati bi placebo fuq individwi bi stitikezza kronika (n=1,279 fuq Resolor, 1,124 mara, 155 raġel). Id-doži ta' Resolor studjati f'kull wieħed minn dawn it-tliet studji kienu jinkludu 2 mg u 4 mg darba kuljum. Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon (%) ta' individwi li laħqu normalizzazzjoni tal-movimenti tal-imsaren definita bħala medja ta' tliet movimenti jew aktar spontanji kompleti tal-imsaren (SCBM) kull ġimġha tul il-perjodu tal-kura ta' 12-il ġimġha.

Il-proporzjon ta' pazjenti nisa li fihom il-lassattivi ma jirnexxihomx jipprovdu serħan adegwat ikkurati bid-doża rakkomandata ta' 2 mg ta' Resolor (n=458) li laħqu medja ta' ≥ 3 SCBM kull ġimġha kien ta' 31.0% (ġimġha 4) u 24.7% (ġimġha 12), versus 8.6% (ġimġha 4) u 9.2% (ġimġha 12) fuq placebo. Titjib klinikament sinifikanti ta' ≥ 1 SCBM kull ġimġha, l-iktar punt aħhari ta' effikaċja sekondarja importanti, inkiseb f'51.0% (ġimġha 4) u 44.2% (ġimġha 12) ta' pazjenti kkurati b'2 mg ta' Resolor versus 21.7% (ġimġha 4) u 22.6% (ġimġha 12) ta' pazjenti fuq placebo.

Ġie stabbilit ukoll li l-effett ta' Resolor fuq ippurgar spontanju (spontaneous bowel movements - SBM) kien statistikament superjuri għall-plaċebo għall-proporzjon ta' pazjenti li kellhom zieda ta' ≥ 1 SBM/ġimgha fuq il-perjodu ta' kura ta' 12-il ġimgha. F'ġimgha 12, 68.3 % tal-pazjenti kkurati b'2 mg ta' Resolor kellhom zieda medja ta' ≥ 1 SBM/ġimgha kontra 37.0 % tal-pazjenti fuq il-plaċebo ($p < 0.001$ vs plaċebo).

Fit-tliet studji kollha, il-kura b'Resolor rriżultat ukoll f'titjib sinifikanti f'sett validat ta' kejl tas-sintomi speċifiku għall-marda (PAC-SYM), fosthom sintomi addominali (nefha, skonfort, uġiġh u bugħawwieġ), tal-ippurgar (ippurgar mhux komplut, allarm falz, tintqanzah, iebes wisq, żgħir wisq) u tar-rektum (ippurgar bl-uġiġh, hruq, hruq ta' demm/ticrit), stabbiliti f'ġimgha 4 u f'ġimgha 12. F'ġimgha 4, il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' ≥ 1 kontra l-linja bażi fis-sottoskali ta' sintomi PAC-SYM addominali, tal-ippurgar u tar-rektum kienu ta' 41.3 %, 41.6 %, u 31.3 % rispettivament f'pazjenti kkurati b'Resolor 2 mg meta mqabbla ma' 26.9 %, 24.4 % u 22.9 % f'pazjenti fuq il-plaċebo. Riżultati simili ġew osservati f'Ġimgha 12: 43.4 %, 42.9 %, u 31.7 % rispettivament f'pazjenti li kienu qed jiehdu 2 mg ta' Resolor kontra 26.9 %, 27.2 %, u 23.4 % f'pazjenti fuq il-plaċebo ($p < 0.001$ vs plaċebo).

Benefiċċju sinifikanti fuq numru ta' Kejl tal-Kwalità tal-Ħajja, bħal-livell ta' sodisfazzjon bil-kura u bir-ritmu tal-ippurgar, skumdità fiżika u psikosocjali u nkwieta u thassib, ġie osservat ukoll fil-punt ta' evalwazzjoni ta' ġimgha 4 kif ukoll ta' ġimgha 12. F'Ġimgha 4, il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' ≥ 1 kontra l-linja bażi fis-sottoskala ta' sodisfazzjoni Evalwazzjoni tal-Pazjent ta' Stitikezza-Kwalità tal-Ħajja (Assessment of Constipation-Quality of Life - PAC-QOL) kien ta' 47.7 % f'pazjenti kkurati b'Resolor 2 mg meta mqabbla ma' 20.2 % f'pazjenti fuq il-plaċebo. Riżultati simili ġew osservati f'Ġimgha 12: 46.9 % f'pazjenti li kienu qed jiehdu 2 mg ta' Resolor kontra 19.0 % f'pazjenti fuq il-plaċebo ($p < 0.001$ vs plaċebo).

Barra minn hekk, l-effikaċja, is-sigurtà u t-tollerabbiltà ta' Resolor f'pazjenti rġiel bi stitikezza kronika kienu evalwati fi studju ta' 12-il ġimgha, ikkontrollat bi plaċebo, *double-blind*, randomizzat, multi ċentriku (N=370). Il-punt aħhari primarju ntlahaq: perċentwal statistikament ogħla b'mod sinifikanti ta' individwi fil-grupp ta' Resolor (37.9%) kellhom medja ta' ≥ 3 SCBMs/ġimgha meta mqabbel ma' individwi fil-grupp ta' kura bi plaċebo (17.7%) ($p < 0.0001$) matul il-perjodu ta' kura *double-blind* ta' 12-il ġimgha. Il-profil tas-sigurtà ta' Resolor kien konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti nisa.

Studju fit-tul

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Resolor f'pazjenti (ta' ≥ 18 -il sena) bi stitikezza kronika ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bi plaċebo ta' 24 ġimgha (N=361). Il-proporzjon ta' pazjenti bi frekwenza medja ta' ≥ 3 movimenti spontanji kompleti tal-imsaren (SCBM- Spontaneous Complete Bowel Movements) fil-ġimgha (jiġifieri, dawk li wieġbu) tul il-fażi ta' kura *double-blind* ta' 24 ġimgha ma kienu statistikament differenti ($p = 0.367$) bejn il-grupp ta' kura ta' Resolor (25.1%) u dak tal-plaċebo (20.7%). Id-differenza bejn il-gruppi ta' kura fil-frekwenza medja ta' kull ġimgha ta' ≥ 3 SCBM ma kinitx statistikament sinifikanti tul il-Ġimghat 1-12, u dan huwa inkonsistenti mal-5 studji l-oħrajn kkontrollati bi plaċebo ta' 12-il ġimgha, b'aktar minn ċentru wiehed, randomizzati, *double-blind* u dan juri effikaċja f'dan il-punt ta' żmien f'pazjenti adulti. Għaldaqstant, l-istudju jitqies li huwa wiehed inkonklussiv fir-rigward tal-effikaċja. Madankollu, it-totalità tad-dejta inkluż l-istudji l-oħrajn fuq 12-il ġimgha *double-blind*, ikkontrollati bi plaċebo jappoġġat l-effikaċja ta' Resolor. Il-profil tas-sigurtà ta' Resolor f'dan l-istudju ta' 24 ġimgha kien konsistenti ma' dak li deher fl-istudji preċedenti ta' 12-il ġimgha.

Intwera li Resolor ma jikkawżax fenomeni rebound, u lanqas ma jwassal għad-dipendenza.

Studju TOT

Sar studju komprensiv tal-QT biex jiġu evalwati l-effetti ta' Resolor fuq l-intervall tal-QT b'dozi terapewtiċi (2 mg) u b'dozi supraterapewtiċi (10 mg) u mqabbla mal-effetti ta' plaċebo u kontroll pożittiv. Dan l-istudju ma weriex differenzi sinifikanti bejn Resolor u l-plaċebo b'kull doża, ibbażat fuq il-kejl medju tal-QT u *outlier analysis*. Dan ikkonferma r-riżultati ta' żewġ studji dwar il-QT ikkontrollati bi plaċebo. Fi studji kliniċi *double-blind*, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi u aritmiji ventrikulari relatati mal-QT kienet baxxa u paragonabbli mal-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Resolor f'pazjenti pedjatriċi (li għandhom 6 xhur sa 18-il sena) bi stitikezza funzjonali, ġew evalwati fi prova kkontrollata bi placebo, *double-blind* ta' 8 ġimgħat (N=213), segwita minn studju (Polyethylene glycol 4000) ikkontrollat b'komparatur b'tikketta mikxufa ta' 16-il ġimgħa sa massimu ta' 24 ġimgħa (N=197). Id-doża tal-bidu mogħtija kienet ta' 0.04 mg/kg/jum titrata bejn 0.02 u 0.06 mg/kg/jum (sa massimu ta' 2 mg kuljum) għal tfal li jiżnu ≤50 kg mogħtija bħala soluzzjoni orali ta' Resolor jew placebo li jaqbel. Tfal li jiżnu >50 kg irċewew 2 mg/jum pilloli ta' Resolor jew placebo li jaqbel.

Ir-rispons għall-kura ġie ddefinit bħala li għandu medja ta' ≥3 movimenti spontanji tal-imsaren (SBM) fil-ġimgħa u għadd medju ta' episodji ta' inkontinenza tal-feċi ta' ≤1 kull ġimgħatejn. Ir-riżultati tal-istudju ma urew ebda differenza fl-effikaċja bejn Resolor u placebo b'rati ta' rispons ta' 17% u 17.8% rispettivament (P=0.9002). B'mod ġenerali, Resolor ġie ttollerat tajjeb. L-inċidenza tal-pazjenti b'għallinqas episodju wieħed avvers li rriżulta mill-kura (TEAE - treatment-emergent adverse event) kienet simili bejn il-grupp tal-kura bi Resolor (69.8%) u l-grupp tal-kura bi placebo (60.7%). B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà ta' Resolor fit-tfal kien l-istess bħal dak fl-adulti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Prucalopride jiġi assorbit malajr; wara doża orali waħda ta' 2 mg f'individwi b'saħħithom, is- C_{max} intlaħqet fi żmien 2-3 sigħat. Il-bijodisponibilità orali assoluta hi >90%. It-tehid fl-istess hin tal-ikel ma jaffettwax il-bijodisponibilità orali ta' prucalopride.

Distribuzzjoni

Prucalopride jiġi ddistribwit b'mod estensiv, u għandu volum ta' distribuzzjoni fiss (V_{dss}) ta' 567 litru. It-twaħħil ta' prucalopride mal-proteini tal-plażma hu ta' madwar 30%.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu mhuwiex ir-rotta prinċipali tat-tneħħija ta' prucalopride. *In vitro*, il-metaboliżmu fil-fwied uman hu bil-mod hafna u jinstabu ammonti żgħar hafna biss ta' metaboliti. Fi studju ta' doża orali bi prucalopride radjutikkettat fil-bniedem, kienu rkuprati ammonti żgħar ta' seba' metaboliti fl-awrina u fl-ippurgar. Il-metabolit li kien l-aktar preżenti fl-ekskreta, R107504, ammonta għal 3.2% u 3.1% tad-doża fl-awrina u l-ippurgar, rispettivament. Metaboliti oħrajn identifikati u kkwantifikati fl-awrina u l-ippurgar kienu R084536 (iffurmati minn N-dealkilazzjoni) li ammontaw għal 3% tad-doża u l-prodotti tal-idrossilazzjoni (3% tad-doża) u N-ossidazzjoni (2% tad-doża). Is-sustanza attiva mhux mibdula kienet tammonta għal madwar 92-94% tar-radjuattività totali fil-plażma. R107504, R084536 u R104065 (iffurmati b'O-demetilizzjoni) kienu identifikati bħala metaboliti minuri fil-plażma.

Eliminazzjoni

Porzjon kbir mis-sustanza attiva jitneħħa mhux mibdul (60%-65% tad-doża mogħtija fl-awrina u madwar 5% fl-ippurgar). It-tneħħija ta' prucalopride mhux mibdul mill-kliewi tinvolvi kemm filtrazzjoni passiva kif ukoll sekrezzjoni attiva. Prucalopride jitneħħa mill-plażma b'medja ta' 317 ml/min. Il-half-life terminali tiegħu hi ta' madwar ġurnata. L-istat fiss jintlaħaq fi żmien tlieta sa erbat ijiem. B'kura ta' 2 mg ta' prucalopride darba kuljum, il-konċentrazzjoni fissa fil-plażma tvarja bejn l-inqas u l-ogħla valuri ta' 2.5 u 7 ng/ml, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni wara dożaġġ darba kuljum varja minn 1.9 għal 2.3. Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' prucalopride huma proporzjonali mad-doża fil-medda terapewtika u lil hinn (ittestjata sa 20 mg). Prucalopride darba kuljum juri proprietajiet kinetiċi indipendenti mill-hin waqt kura fit-tul.

Popolazzjonijiet speċjali

Proprietajiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li t-tneħħija totali apparenti ta' prucalopride kienet korrelatata mat-tneħħija tal-kreġatinina, iżda li l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess jew ir-razza ma kellhom ebda influwenza.

Persuni akbar fl-età

Wara l-ghoti ta' 1 mg darba kuljum, l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-AUC ta' prucalopride f'persuni akbar fl-età kienu 26% sa 28% oghla milli fiż-żgħażaġh. Dan l-effett jista' jkun attribwit għal funzjoni tal-kliwi mnaqqsa f'persuni akbar fl-età.

Indeboliment tal-kliwi

Meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi, il-konċentrazzjonijiet ta' prucalopride fil-plażma wara doża waħda ta' 2 mg kienu bħala medja 25% u 51% oghla f'individwi b'indeboliment hafif tal-kliwi (Cl_{CR} 50-79 ml/min) u indeboliment moderat (Cl_{CR} 25-49 ml/min), rispettivament. F'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kienu 2.3 darbiet tal-livelli f'individwi b'saħħithom (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

It-tneħħija mhux tal-kliwi tikkontribwixxi għal madwar 35% tat-tneħħija totali. Fi studju żgħir farmakokinetiku, is- C_{max} u l-AUC ta' prucalopride kienu, bħala medja, 10-20% oghla f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat sa sever meta mqabbla ma persuni b'saħħithom (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Informazzjoni mhux klinika, magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin u għall-iżvilupp. Sensiela estiża ta' studji dwar is-sigurtà farmakoloġika b'enfasi speċjali fuq il-parametri kardjovaskulari ma wriet l-ebda bidla rilevanti fil-parametri emodinamiċi u derivati mill-ECG (QTc) bl-eċċezzjoni ta' żieda modesta fir-ritmu tal-qalb u fil-pressjoni tad-demem osservati fi ħnieżer anestetizzati wara għoti fil-vini, u żieda fil-pressjoni tad-demem fi klieb konxji wara għoti bolus fil-vini, li ma kinitx osservata la fi klieb anestetizzati u lanqas wara għoti orali fi klieb li laħqu livelli simili fil-plażma. Studju tat-tossicità neonatali/żgħar taht il-ġilda imwettaq f'firien ta' 7-55 jum ta' età rrizulta f'NOAEL ta' 10 mg/kg/jum. Il-proporzjonijiet ta' espożizzjoni tal-AUC_{0-24h} fin-NOAEL meta mqabbel ma' tfal umani (dożati b'madwar 0.04 mg/kg kuljum) varjaw bejn 21 u 71 u dan jipprovdni margini ta' sigurtà adegwat għad-doża klinika.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Lactose monohydrate
Triacetin
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Erba 'snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/perforati tal-aluminju għal doži singoli (immarkati bil-kalendarju) li fihom 7 pilloli. Kull pakkett fih 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 jew 84 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/581/002 (28 pillola)
EU/1/09/581/004 (7 pilloli)
EU/1/09/581/006 (14-il pillola)
EU/1/09/581/008 (84 pillola)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru, 2009
Data tal-aħħar tiġdid: Ġunju 6, 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Sanico N.V.
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Il-Belġju

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat kull sena sakemm jiġġedded.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Resolor 1 mg pilloli miksijin b'rita
prucalopride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg ta' prucalopride (bhala succinate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 x 1 pilloli miksija b'rita
14 x 1 pilloli miksija b'rita
28 x 1 pilloli miksija b'rita
84 x 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/581/003 (7 pilloli)
EU/1/09/581/005 (14-il pillola)
EU/1/09/581/001 (28 pillola)
EU/1/09/581/007 (84 pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Resolor 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Resolor 2 mg pilloli miksijin b'rita
prucalopride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg ta' prucalopride (bhala succinate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 x 1 pilloli miksija b'rita
14 x 1 pilloli miksija b'rita
28 x 1 pilloli miksija b'rita
84 x 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/581/004 (7 pilloli)
EU/1/09/581/006 (14-il pillola)
EU/1/09/581/002 (28 pillola)
EU/1/09/581/008 (84 pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Resolor 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Resolor 1 mg pilloli
prucalopride

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. DATA TA' META JISKADI

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

Tnj, Tlt, Erb, Hms, Ġmgħ, Sbt, Fdd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Resolor 2 mg pilloli
prucalopride

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. DATA TA' META JISKADI

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

Tnj, Tlt, Erb, Hms, Gmgh, Sbt, Hdd

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Resolor 1 mg pilloli miksijin b'rita

Resolor 2 mg pilloli miksijin b'rita
prucalopride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Resolor u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Resolor
3. Kif għandek tiehu Resolor
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Resolor
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Resolor u għalxiex jintuza

Resolor fih is-sustanza attiva prucalopride.

Resolor jappartjeni għal grupp ta' medicini li jżidu l-movimenti tal-imsaren (prokinetiċi gastrointestinali). Hu jaħdem fuq il-membrana tal-muskoli tal-imsaren, u jgħin biex iregġa' lura l-funzjonament normali tal-musrana. Il-pilloli jintużaw għall-kura ta' stitikezza kronika f'adulti li l-lassattivi fihom ma jaħdmux tajjeb biżżejjed.

Mhuwiex għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti iżgħar minn 18-il sena.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Resolor

Tiħux Resolor:

- jekk int allergika (tbat minn sensitività eċċessiva) għal prucalopride jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qiegħda fuq dijaliżi tal-kliewi,
- jekk tbat minn perforazzjoni jew ostruzzjoni fil-membrana tal-imsaren, infjammazzjoni severa tal-apparat intestinali, bħall-marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva jew megakolon/megarektum tossiku.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Resolor.

Oqgħod attent ħafna b'Resolor u kellem lit-tabib tiegħek:

- jekk tbat minn mard tal-kliewi sever,
- jekk tbat minn mard tal-fwied sever,
- jekk qiegħda taħt superviżjoni minn tabib għal problema medika severa bħal mard tal-qalb jew tal-pulmun, problemi fis-sistema nervuża jew mentali, kanċer, AIDS jew disturb ormonali.

Jekk taqbddek dijarea qawwija ħafna, il-pillola kontraċettiva tista' ma taħdimx sewwa u għalhekk hu rakkomandat li jintuża metodu addizzjonali ta' kontraċezzjoni. Ara l-istruzzjonijiet fil-fuljett ta' tagħrif tal-pillola kontraċettiva li qiegħda tieħu.

Mediċini oħra u Resolor

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Meta tieħu Resolor ma' l-ikel u max-xorb

Resolor jista' jittiehed mal-ikel u max-xorb jew fuq stonku vojta, fi kwalunkwe ħin tal-gurnata.

Tqala u treddigh

Resolor mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija.
- Uża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tieħu Resolor, biex tevita li toħroġ tqila.
- Jekk toħroġ tqila waqt il-kura b'Resolor, għid lit-tabib tiegħek.

Meta tredda', prucalopride jista' jgħaddi għal għol-ħalib tas-sider. It-treddigh mhuwiex rakkomandat waqt il-kura b'Resolor. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux probabbli li Resolor jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, xi kultant, Resolor jista' jikkaġuna sturdament u għeja, speċjalment fl-ewwel jum tal-kura, u dan jista' jkollu effett fuq is-sewqan u t-thaddim ta' magni.

Resolor fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattjah qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Resolor

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Hū Resolor kuljum għaž-żmien kollu li jordnalek it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jerga' jevalwa l-kundizzjoni tiegħek u l-benefiċċju tal-kura kontinwa wara l-ewwel 4 ġimgħat u mbagħad f'intervalli regolari.

Id-doża ta' Resolor li ssoltu tingħata lill-biċċa l-kbira tal-pazjenti hija pillola waħda ta' 2 mg darba kuljum.

Jekk għandek iżjed minn 65 sena jew għandek mard sever tal-fwied, id-doża tal-bidu hi pillola waħda ta' 1 mg darba kuljum, li t-tabib tiegħek jista' jżid għal 2 mg darba kuljum jekk ikun hemm bżonn.

It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda wkoll doża aktar baxxa minn pillola ta' 1 mg kuljum jekk ikollok mard sever tal-kliewi.

Li tieħu doża oghla milli rakkomandat mhix se tagħmel il-prodott jaħdem aħjar.

Resolor qiegħed biss għall- adulti u m'għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti sa 18-il sena.

Jekk tieħu Resolor aktar milli suppost

Importanti li tieħu d-doża li jordnalek it-tabib tiegħek. Jekk tkun ħadt Resolor aktar milli suppost, hu possibbli li jaqbduek dijarea, ugiġħ ta' ras u/jew dardir. F'każ ta' dijarea, aċċerta ruhek li tixrob biżżejjed ilma.

Jekk tinsa tieġu Resolor

M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal pillola li tkun insejt tieġu. Sempliciment hu d-doża li jkun imiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tieqaf tieġu Resolor

Jekk tieqaf tieġu Resolor, is-sintomi tal-istitikezza jistgħu jerggħu jitfaċċaw.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji jsejtnu l-aktar fil-bidu tal-kura u ġeneralment jgħibju fi ftit granet b'kura li tkompli.

L-effetti sekondarji li għejjin għew irrappurtati b'mod komuni (jistgħu jafettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10): uġiġħ ta' ras, tħossok ma tiflaħx, dijarrea u wġiġħ addominali.

L-effetti sekondarji li għejjin għew irrappurtati b'mod komuni (jistgħu jafettwaw sa persuna 1 minn kull 10): tnaqqis tal-aptit, sturdament, remettar, disturb fid-diġestjoni (dispepsija), gass, hsejjes mhux normali mill-imsaren, għeja.

Dehru wkoll l-effetti sekondarji mhux komuni li għejjin (jistgħu jafettwaw sa persuna 1 minn kull 100): roġħda, qalb tħabbat bil-qawwi, fsada rektali, zieda fil-frekwenza li tghaddi l-awrina (pollakjurja), deni u ma tħossokx tajjeb. Jekk qalbek tibda tħabbat bil-qawwi, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Resolor

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett tal-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Resolor

Is-sustanza attiva hi prucalopride.

Pillola waħda miksiya b'rita ta' Resolor 1 mg fiha 1 mg ta' prucalopride (bħala succinate).

Pillola waħda miksiya b'rita ta' Resolor 2 mg fiha 2 mg ta' prucalopride (bħala succinate).

Is-sustanzi l-oħra huma:

Lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose, triacetin, titanium dioxide (E171), macrogol. Il-pillola ta' 2 mg fiha wkoll iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), indigo carmine aluminium lake (E132).

Id-Dehra ta' Resolor u l-kontenuti tal-pakkett

Resolor 1 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli bejn bojod għal abjad jagħti fil-griz, tondu u mmarkati "PRU 1" fuq naħa waħda.

Resolor 2 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli roża, tondu u mmarkati bi "PRU 2" fuq naħa waħda.

Resolor jiġi f'folja tal-aluminju/folja perforata tal-aluminju ta' doża waħda (immarkata bil-kalendarju) li fiha 7 pilloli. Kull pakkett fih 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 jew 84 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali fil-pajjiż tiegħek.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irlanda

Tel: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Il-Manifattur

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Il-Belġju

Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen

I-04100 Borgo San Michele (Latina)

L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar fi.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.