

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Resolor 1 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg prukaloprida (v obliki sukcinata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 142,5 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta).

Bele do belkaste okrogle bikonveksne tablete z oznako „PRU 1“ na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Resolor je indicirano za simptomatsko zdravljenje kroničnega zaprtja pri odraslih, ki z odvajali ne dosežejo ustreznega olajšanja.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Odrasli:* 2 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje, ob katerem koli času dneva.

Zaradi specifičnega načina delovanja prukaloprida (stimulacija propulzivne motilitete) se ne pričakuje, da bo povečanje dnevnega odmerka 2 mg povečalo učinkovitost.

Če vnos prukaloprida enkrat na dan ni učinkovit po 4 tednih zdravljenja, je treba bolnika ponovno pregledati in pretehtati koristi nadaljnjega zdravljenja.

Učinkovitost prukaloprida je bila ugotovljena v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah v obdobju do 3 mesecev. Učinkovitost zdravljenja, daljšega od treh mesecev, ni bila dokazana v študijah, nadzorovanih s placebom (glejte poglavje 5.1). V primeru dolgotrajnega zdravljenja je treba v rednih razmikih oceniti koristi.

#### Posebne populacije

*Starejši bolniki (>65 let):* začne se z 1 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2); po potrebi se lahko odmerek zviša na 2 mg enkrat na dan.

*Bolniki z ledvično okvaro:* odmerek za bolnike s hudo ledvično okvaro ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) je 1 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka.

*Bolniki z jetrno okvaro:* bolniki s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh stopnja C) začnejo z odmerkom 1 mg enkrat na dan, nato pa se lahko odmerek poveča na 2 mg, če je to potrebno zaradi učinkovitosti in če bolnik odmerek 1 mg dobro prenaša (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Pediatrična populacija:* zdravilo Resolor se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Peroralna uporaba

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ledvične okvare, za katere je potrebna dializa.
- Perforacija ali obstrukcija črevesa zaradi strukturne ali funkcijske okvare črevesne stene, obstruktivni ileus, huda vnetna stanja črevesa, kot so Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis in toksični megakolon/megarektum.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ledvično izločanje je glavni način izločanja prukaloprida (glejte poglavje 5.2). Pri osebah s hudo ledvično okvaro se priporoča odmerek 1 mg (glejte poglavje 4.2).

Pri predpisovanju zdravila Resolor bolnikom s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C) je potrebna previdnost, saj so za bolnike s hudo okvaro jeter podatki omejeni (glejte poglavje 4.2).

Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila Resolor za uporabo pri bolnikih s hudimi in klinično nestabilnimi spremljevalnimi boleznimi (tj. srčno-žilnimi boleznimi ali pljučnimi boleznimi, nevrološkimi ali psihiatričnimi motnjami, rakom ali aidsom in drugimi boleznimi endokrinega sistema) so omejeni. Pri predpisovanju zdravila Resolor bolnikom s temi stanji je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih z aritmijo ali ishemično boleznijo srca v anamnezi.

V primeru hude diareje se lahko učinkovitost peroralnih kontraceptivov zmanjša in se priporoča uporaba dodatne kontracepcijske metode, da bi preprečili morebitno neučinkovitost peroralne kontracepcije (glejte informacije, priložene peroralnemu kontraceptivu).

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Prukaloprid ima nizek farmakokinetični interakcijski potencial. V velikem obsegu se izloča nespremenjen v urinu (približno 60 % odmerka) in *in vitro* presnova je zelo počasna.

Prukaloprid v *in vitro* študijah mikrosomov človeških jeter pri terapevtsko pomembnih koncentracijah ni zaviral specifičnih dejavnosti CYP450.

Čeprav je prukaloprid lahko šibek substrat za P-glikoprotein (P-gp), ni zaviralec P-gp v klinično pomembnih koncentracijah.

#### Učinki prukaloprida na farmakokinetiko drugih zdravil

Pri sočasnem dajanju prukaloprida so opazili 30-odstotno povečanje koncentracij eritromicina v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan.

Prukaloprid ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko varfarina, digoksina, alkohola, paroksetina ali peroralnih kontraceptivov.

#### Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko prukaloprida

Ketokonazol (200 mg dvakrat na dan), močan zaviralec CYP3A4 in P-gp, je povečal sistemsko izpostavljenost prukalopridu za približno 40 %. Ta učinek je prešibek, da bi bil klinično pomemben.

Interakcije podobnega obsega lahko pričakujemo pri drugih močnih zaviralcih P-gp, kot so verapamil, ciklosporin A in kinidin.

Terapevtski odmerki probenecida, cimetidina, eritromicina in paroksetina niso vplivali na farmakokinetiko prukaloprida.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s prukalopridom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

##### Nosečnost

Podatki o uporabi prukaloprida pri nosečnicah so omejeni. Med kliničnimi študijami so bili opaženi primeri spontanega splava, čeprav ob sočasni prisotnosti drugih dejavnikov tveganja povezava s prukalopridom ni znana. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na toksičnost za razmnoževanje (vključno z nosečnostjo, razvojem zarodka/plodu, porodom ali postnatalnim razvojem) (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Resolor se ne priporoča v nosečnosti ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

##### Dojenje

Študija pri ljudeh je pokazala, da se prukaloprid izloča v materino mleko. Pri terapevtskih odmerkih zdravila Resolor se ne pričakuje učinkov na dojene novorojence/dojenčke. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh pri ženskah, ki med uporabo zdravila Resolor aktivno dojijo, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Resolor, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Študije na živalih kažejo, da ni vpliva na plodnost moških ali žensk.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Resolor lahko ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj so v kliničnih študijah opazili vrtoglavico in utrujenost, predvsem prvi dan zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V celostni analizi 17 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij je v študijah zdravilo Resolor peroralno prejelo približno 3.300 bolnikov s kroničnim zaprtjem. Od teh bolnikov jih je več kot 1.500 prejelo zdravilo Resolor v priporočenem odmerku 2 mg na dan, medtem ko je bilo približno 1.360 bolnikov zdravljenih s 4 mg prukaloprida na dan. Najpogosteje poročani neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom Resolor v odmerku 2 mg, so glavobol (17,8 %) in prebavni simptomi (bolečine v trebuhu (13,7 %), navzea (13,7 %) ali diareja (12,0 %)). Neželeni učinki se večinoma pojavijo ob začetku zdravljenja in običajno izzvenijo v nekaj dneh nadaljnjega zdravljenja. Občasno se poroča o drugih neželenih učinkih. Večina neželenih učinkov je bila blaga do zmerna.

##### Pregleden seznam neželenih učinkov

V nadzorovanih kliničnih študijah pri priporočenem odmerku 2 mg so poročali o naslednjih neželenih učinkih po pogostosti, ki je definirana kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je izračunana na podlagi celostne analize 17 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij.

<b>Preglednica 1: Neželeni učinki, povezani z zdravilom Resolor</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostosti</b>	<b>Neželeni učinek na zdravilo</b>
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	omotica
	Občasni	tremor, migrena
Srčne bolezni	Občasni	palpitacije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vertigo
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea, diareja, bolečine v trebuhu
	Pogosti	bruhanje, dispepsija, flatulenca, nenormalni zvoki v prebavilih
	Občasni	rektalna krvavitev
Bolezni sečil	Občasni	polakiurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost
	Občasni	zvišana telesna temperatura, slabo počutje

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Po prvem dnevu zdravljenja je bila pogostnost neželenih učinkov podobna (ne več kot 1 % razlike v pojavnosti med prukalopridom in placebom) med zdravljenjem z zdravilom Resolor in placebom, z izjemo navzee in diareje, ki sta se še vedno pogosteje pojavljali med zdravljenjem z zdravilom Resolor, vendar je bila razlika manj izrazita (razlika v pojavnosti med zdravilom Resolor in placebom 1,3 % oziroma 3,4 %).

O palpitacijah so poročali pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 0,9 % bolnikov, ki so prejeli 1 mg prukaloprida, 0,9 % bolnikov, ki so dobivali 2 mg prukaloprida, in 1,9 % bolnikov, ki so prejeli 4 mg prukaloprida. Večina bolnikov je nadaljevala z uporabo prukaloprida. Kot pri vseh novih simptomih se morajo bolniki o novem pojavu palpitacij pogovoriti s svojim zdravnikom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študiji z zdravimi prostovoljci je bila toleranca zdravljenja s prukalopridom dobra ob postopnem povečevanju odmerka do 20 mg enkrat na dan (10-kratni priporočeni terapevtski odmerek). Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo simptomi, ki so posledica povečanja znanih farmakodinamskih učinkov prukaloprida ter vključujejo glavobol, navzeo in diarejo. Pri prevelikem odmerjanju zdravila Resolor specifičnega zdravljenja ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba

bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporno zdravljenje, če je potrebno. Zaradi velike izgube tekočine zaradi diareje ali bruhanja je morda potreben popravek elektrolitskih motenj.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila proti zaprtju, oznaka ATC: A06AX05.

#### Mehanizem delovanja

Prukaloprid je dihidrobenzofuran karboksamid z gastrointestinalnimi prokinetičnimi aktivnostmi. Prukaloprid je selektiven agonist z veliko afiniteto za serotonininski (5-HT<sub>4</sub>) receptor, kar verjetno razloži njegove prokinetične učinke. *In vitro* je bila samo v koncentracijah, ki njegovo afiniteto za receptor 5-HT<sub>4</sub> presegajo vsaj 150-krat, ugotovljena afiniteta za druge receptorje. Pri podganah je prukaloprid *in vivo* v odmerkih nad 5 mg/kg (pri in nad 30–70-kratni klinični izpostavljenosti) povzročil hiperprolaktinemijo, povzročeno zaradi antagonističnega delovanja na receptor D2.

Pri psih prukaloprid spremeni vzorce motilitete črevesa s stimulacijo serotoninskega receptorja 5-HT<sub>4</sub>: stimulira proksimalno motiliteto črevesa, poveča gastroduodenalno motiliteto in pospeši zakasnelo želodčno praznjenje. Poleg tega prukaloprid sproži velike seleče se kontrakcije. Ti ustrezajo gibanju črevesne mase pri človeku in zagotavljajo glavno pogonsko silo za odvajanje blata. Pri psih so učinki, opaženi v prebavnem traktu, občutljivi na blokado s selektivnim antagonistom receptorja 5-HT<sub>4</sub>, kar kaže, da se opaženi učinki izvajajo prek selektivnega delovanja na receptorje 5-HT<sub>4</sub>.

Ti farmakodinamični učinki prukaloprida so bili pri ljudeh s kronično zaprtostjo potrjeni z manometrom v odprti, randomizirani, navzkrižni, za ocenjevalce slepi študiji, v kateri so preučevali učinek prukaloprida v odmerku 2 mg in osmotskega odvajala na gibljivost debelega črevesa, opredeljeno s številom kontrakcij debelega črevesa visoke amplitude (HAPC – high-amplitude propagating contractions, ki se imenujejo tudi velike seleče se kontrakcije). V primerjavi z zdravljenjem zaprtosti, ki deluje z osmotskim učinkom, je prokinetična stimulacija s prukalopridom povečala gibljivost debelega črevesa, izmerjeno s številom HAPC v prvih 12 urah po zaužitju preizkušane zdravila. Klinične pomembnosti ali koristi tega mehanizma delovanja v primerjavi z drugimi odvajali niso raziskali.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Odrasli

Učinkovitost zdravila Resolor je bila dokazana v treh multicentričnih randomiziranih, dvojno slepih dvanajsttedenskih s placebom nadzorovanih študijah pri osebah s kroničnim zaprtjem (n = 1.279 na zdravlilu Resolor, 1.124 žensk, 155 moških). Odmerki zdravila Resolor, preučevani v vsaki od teh treh študij, so vključevali 2 mg in 4 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež (%) oseb, ki so dosegle normalizacijo odvajanja blata, opredeljen kot povprečje treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata (SCBM – spontaneous, complete bowel movements) na teden v 12-tedenskem obdobju zdravljenja.

Razmerje bolnic, pri katerih laksativ ni privedel do ustreznega olajšanja, zdravljenih s priporočenim odmerkom 2 mg zdravila Resolor (n = 458), ki so dosegle  $\geq 3$  SCBM na teden, je bil 31,0 % (4. teden) in 24,7 % (12 teden) v primerjavi z 8,6 % (4. teden) in 9,2 % (12. teden) v primerjavi s placebom. Klinično pomembno izboljšanje za  $\geq 1$  SCBM na teden, najpomembnejši sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti, je bil dosežen pri 51,0 % (4. teden) in 44,2 % (12. teden) pri zdravljenju z 2 mg zdravila Resolor v primerjavi z 21,7 % (4. teden) in 22,6 % (12. teden) pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

Tudi učinki zdravila Resolor na spontano odvajanje blata (SBM – spontaneous bowel movements) so bili statistično boljši kot placebo za delež bolnikov s povečanjem  $\geq 1$  SBM/teden v 12-tedenskem obdobju zdravljenja. V 12. tednu je imelo 68,3 % bolnikov, zdravljenih z 2 mg zdravila Resolor,

povprečno zvišanje  $\geq 1$  SBM/teden v primerjavi s 37,0 % bolnikov na placebo ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

V vseh treh študijah je zdravljenje z zdravilom Resolor povzročilo tudi pomembno izboljšanje potrjenega in za bolezen specifičnega seta meril simptomov (PAC-SYM), vključno s trebušnimi (napihjenost, nelagodje, bolečine in krči), simptomi, povezanimi z odvajanjem blata (nepopolno odvajanje, lažni alarm, napenjanje, pretrdo blato, premalo blata), in rektalnimi simptomi (boleče odvajanje, pekoč občutek, krvavitev/raztrganine), določenimi 4. in 12. teden. V 4. tednu je bilo razmerje bolnikov z izboljšanjem  $\geq 1$  v primerjavi z izhodiščem na podlestvicah vprašalnika PAC-SYM pri trebušnih, z odvajanjem blata povezanih in rektalnih simptomih 41,3 %; 41,6% oz. 31,3 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Resolor 2 mg, v primerjavi s 26,9 %, 24,4 % in 22,9 % pri bolnikih na placebo. Podobne rezultate so opazili v 12. tednu: 43,4 %; 42,9 % oz. 31,7 % pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg zdravila Resolor, v primerjavi s 26,9 %; 27,2 % oz. 23,4 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

V časovnih ocenjevalnih točkah v 4. in v 12. tednu so opažali tudi značilno korist za številna merila kakovosti življenja, denimo za stopnjo zadovoljstva z zdravljenjem in z režimom odvajanja blata, za telesno in psihosocialno neugodje in skrbi ter težave. V 4. tednu je bilo razmerje bolnikov z izboljšanjem  $\geq 1$  v primerjavi z izhodiščem na podlestvici vprašalnika bolnikov z zaprtjem o kakovosti življenja (PAC-QOL, *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale*) 47,7 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Resolor 2 mg, v primerjavi z 20,2 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Podobne rezultate so opazili v 12. tednu: 46,9 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Resolor 2 mg, v primerjavi z 19,0 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

Poleg tega so učinkovitost, varnost in prenašanje zdravila Resolor pri moških bolnikih s kronično zaprtostjo ovrednotili v 12-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (N = 370). Primarni cilj študije je bil izpolnjen: v 12-tedenskem dvojno slepem obdobju zdravljenja je imel statistično značilno večji odstotek preizkušancev v skupini Resolor (37,9 %) povprečno  $\geq 3$  SCBM/teden v primerjavi s preizkušanci v skupini, ki je prejela placebo (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ). Varnostni profil zdravila Resolor je bil skladen s tistim pri ženskah.

#### Dolgotrajna študija

Učinkovitost in varnost zdravila Resolor pri bolnikih (starih  $\geq 18$  let) s kronično zaprtostjo so ocenili v 24-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (N = 361). V deležu bolnikov s povprečno tedensko frekvenco treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata (SCBM – Spontaneous Complete Bowel Movement) (tj. odzivnih bolnikov) v 24-tedenski dvojno slepi fazi zdravljenja ni bilo statistično značilnih razlik ( $p = 0,367$ ) med skupinama z zdravilom Resolor (25,1 %) in placebom (20,7 %). Razlika med zdravljenima skupinama v povprečni tedenski frekvenci treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata od 1. do 12. tedna ni bila statistično značilna, kar ni skladno s 5 drugimi multicentričnimi, randomiziranimi, dvojno slepimi, 12-tedenskimi, s placebom nadzorovanimi študijami, ki so na tej časovni točki dokazale učinkovitost pri odraslih bolnikih. Zato menijo, da iz te študije ni mogoče sklepati o učinkovitosti. Vendar podatki v celoti, vključno s tistimi iz drugih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, 12-tedenskih študij, podpirajo učinkovitost zdravila Resolor. Varnostni profil zdravila Resolor v tej 24-tedenski študiji je skladen s tistim v prejšnjih, 12-tedenskih študijah.

Pokazalo se je, da zdravilo Resolor ne povzroča povratnega fenomena ali odvisnosti.

#### Podrobna študija QT

Izvedena je bila podrobna študija QT, da bi ocenili učinke zdravila Resolor na interval QT pri terapevtskem (2 mg) in supraterapevtskem odmerku (10 mg), ter primerjana z učinki placeba in pozitivne kontrole. Študija ni pokazala pomembnih razlik med zdravilom Resolor in placebom v kateremkoli odmerku na podlagi povprečnih meritev QT in analize ubežnikov. To je potrdilo rezultate dveh s placebom nadzorovanih študij QT. V dvojno slepih študijah je bila pogostnost s QT povezanih neželenih učinkov in ventrikularnih aritmij nizka in primerljiva s placebom.

### Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost zdravila Resolor pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 18 let) s funkcionalno zaprtostjo so ocenili v 8-tedenskem dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju (n = 213), ki mu je sledila 16-tedenska odprta študija, nadzorovana s primerjalnim zdravilom (polietilenglikol 4000), s trajanjem do 24 tednov (n = 197). Začetni odmerek pri otrocih s telesno maso ≤ 50 kg je bil 0,04 mg/kg/dan s postopnim povečanjem od 0,02 do 0,06 mg/kg/dan (do največ 2 mg dnevno), apliciran v obliki peroralne raztopine zdravila Resolor ali ustreznega placeba. Otroci s telesno maso > 50 kg so dobivali odmerek 2 mg/dan v obliki tablet zdravila Resolor ali ustreznega placebo.

Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot povprečno tri ali več spontanega odvajanja blata tedensko in povprečno največ ena epizoda fekalne inkontinence na dva tedna. Rezultati študije niso pokazali razlike v učinkovitosti med zdravilom Resolor in placebom – odziv je bil pri zdravilu Resolor 17 % in pri placebu 17,8 % (p = 0,9002). Bolniki so v glavnem dobro prenašali zdravilo Resolor. Incidenca preskušancev, pri katerih se je med zdravljenjem pojavil vsaj en neželeni učinek, je bila podobna v skupini z zdravilom Resolor (69,8 %) in v skupini, ki je prejela placebo (60,7 %). Na splošno je bil varnostni profil zdravila Resolor pri otrocih enak kot pri odraslih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Prukaloamid se hitro absorbira; po enkratnem peroralnem odmerku 2 mg zdravim prostovoljcem je bila vrednost  $C_{max}$  dosežena v 2–3 urah. Absolutna biološka uporabnost je > 90 %. Sočasno jemanje hrane ne vpliva na peroralno biološko uporabnost prukaloamida.

### Porazdelitev

Prukaloamid se obsežno porazdeli in ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{dss}$ ) 567 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 30 % prukaloamida.

### Biotransformacija

Presnova ni glavni način izločanja prukaloamida. *In vitro* je jetna presnova človeka zelo počasna in so bile odkrite samo manjše količine presnovkov. V študiji peroralnega odmerka z radioaktivno označenim prukaloamidom pri človeku so bile v urinu in blatu odkrite majhne količine sedmih presnovkov. R107504, ki je najpogostejši presnovek v izločkih, je predstavljal 3,2 % v urinu in 3,1 % v blatu. Drugi presnovki, opredeljeni in izmerjeni v urinu in blatu, so bili R084536 (nastane z N-dealkilacijo), ki predstavlja 3 % odmerka, ter produkti hidroksilacije (3 % odmerka) in N-oksidacije (2 % odmerka). Nespremenjena zdravilna učinkovina je predstavljala okoli 92–94 % celotne radioaktivnosti v plazmi. R107504, R084536 in R104065 (ki nastanejo z O-demetilacijo) so bili opredeljeni kot manjši presnovki v plazmi.

### Izločanje

Velika frakcija zdravilne učinkovine se izloči nespremenjena (60–65 % uporabljenega odmerka v urinu in okoli 5 % v blatu). Ledvično izločanje nespremenjenega prukaloamida vključuje pasivno filtracijo in aktivni izloček. Izločanje prukaloamida iz plazme znaša povprečno 317 ml/min. Njegova končna razpolovna doba je približno en dan. Stabilno stanje se doseže v treh do štirih dneh. Pri enkratnem dnevnem zdravljenju z 2 mg prukaloamida plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja nihajo med najnižjimi in najvišjimi vrednostmi 2,5 oziroma 7 ng/ml. Kopičenje po enkratnem dnevnem odmerku je segalo od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukaloamida je sorazmerna z odmerkom v terapevtskem razponu in izven njega (preskušeno do 20 mg). Prukaloamid enkrat na dan kaže časovno neodvisno kinetiko med dolgotrajnim zdravljenjem.

### Posebne populacije

#### Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je očitni skupni očistek prukaloamida neodvisen od očistka kreatinina, vendar pa starost, telesna masa, spol ali rasa niso imeli vpliva.



### Starejši bolniki

Po enkratnem dnevnem odmerku 1 mg so bile najvišje plazemske koncentracije in AUC prukaloprida pri starejših osebah 26 % do 28 % višje kot pri mladih odraslih. Ta učinek je mogoče pripisati zmanjšani ledvični funkciji pri starejših.

### Ledvična okvara

V primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo so bile plazemske koncentracije prukaloprida po enkratnem 2 mg odmerku pri osebah z blago ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/min) in zmerno ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/min) ledvično okvaro v povprečju 25 % oziroma 51 % višje. Pri osebah s hudo ledvično okvaro ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) so bile plazemske koncentracije 2,3-krat višje kot pri zdravih osebah (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Jetrna okvara

Neledvično izločanje prispeva k okoli 35 % skupnega izločanja. V majhni farmakokinetični študiji sta bila  $C_{max}$  in AUC prukaloprida povprečno 10–20 % višja pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro v primerjavi z zdravimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Razširjena serija študij farmakološke varnosti s posebnim poudarkom na srčno-žilnih parametrih ni pokazala pomembnih sprememb hemodinamike in iz EKG izpeljanih parametrov (QTc), z izjemo majhnega povišanja srčnega utripa in krvnega tlaka, opaženih pri anesteziranih prašičih po intravenski uporabi, in povišanja krvnega tlaka pri psih pri zavesti po intravenskem bolusu, ki ni bilo opaženo pri anesteziranih psih ali po peroralni uporabi pri psih, ki so dosegli podobne plazemske ravni. V študiji toksičnosti subkutanih odmerkov, opravljeni pri novoskotenih/mladih podganah, starih od 7 do 55 dni, je bila vrednost NOAEL 10 mg/kg/dan. V primerjavi z otroki (ki so dobivali dnevne odmerke približno 0,04 mg/kg) so se razmerja izpostavljenosti  $AUC_{0-24h}$  pri vrednosti NOAEL gibala med 21 in 71, kar zagotavlja ustrezno varnostno rezervo za klinični odmerek.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

hipromeloza  
laktoza monohidrat  
triacetin  
titanov dioksid (E171)  
makrogol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijast/aluminijast perforiran pretisni omot za enkratni odmerek (s koledarskimi označbami), ki vsebuje 7 tablet. Vsako pakiranje vsebuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ali 84 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. oktober 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 06. junij 2014

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. IME ZDRAVILA

Resolor 2 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg prukaloprida (v obliki sukcinata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 156,75 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta).

Rožnate okrogle bikonveksne tablete z oznako „PRU 2“ na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Resolor je indicirano za simptomatsko zdravljenje kroničnega zaprtja pri odraslih, ki z odvajali ne dosežejo ustreznega olajšanja.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Odrasli:* 2 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje, ob katerem koli času dneva.

Zaradi specifičnega načina delovanja prukaloprida (stimulacija propulzivne motilitete) se ne pričakuje, da bo povečanje dnevnega odmerka 2 mg povečalo učinkovitost.

Če vnos prukaloprida enkrat na dan ni učinkovit po 4 tednih zdravljenja, je treba bolnika ponovno pregledati in pretehtati koristi nadaljnjega zdravljenja.

Učinkovitost prukaloprida je bila ugotovljena v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah v obdobju do 3 mesecev. Učinkovitost zdravljenja, daljšega od treh mesecev, ni bila dokazana v študijah, nadzorovanih s placebom (glejte poglavje 5.1). V primeru dolgotrajnega zdravljenja je treba v rednih razmikih oceniti koristi.

#### Posebne populacije

*Starejši bolniki (>65 let):* začne se z 1 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2); po potrebi se lahko odmerek zviša na 2 mg enkrat na dan.

*Bolniki z ledvično okvaro:* odmerek za bolnike s hudo ledvično okvaro ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) je 1 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Za bolnike z blago do zmerno ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka.

*Bolniki z jetrno okvaro:* bolniki s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh stopnja C) začnejo z odmerkom 1 mg enkrat na dan, nato pa se lahko odmerek poveča na 2 mg, če je to potrebno zaradi učinkovitosti in če bolnik odmerek 1 mg dobro prenaša (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Pediatrična populacija:* zdravilo Resolor se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.1).

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Ledvične okvare, za katere je potrebna dializa.
- Perforacija ali obstrukcija črevesa zaradi strukturne ali funkcijske okvare črevesne stene, obstruktivni ileus, huda vnetna stanja črevesa, kot so Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis in toksični megakolon/megarektum.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ledvično izločanje je glavni način izločanja prukaloprida (glejte poglavje 5.2). Pri osebah s hudo ledvično okvaro se priporoča odmerek 1 mg (glejte poglavje 4.2).

Pri predpisovanju zdravila Resolor bolnikom s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C) je potrebna previdnost, saj so za bolnike s hudo okvaro jeter podatki omejeni (glejte poglavje 4.2).

Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila Resolor za uporabo pri bolnikih s hudimi in klinično nestabilnimi spremljevalnimi boleznimi (tj. srčno-žilnimi boleznimi ali pljučnimi boleznimi, nevrološkimi ali psihiatričnimi motnjami, rakom ali aidsom in drugimi boleznimi endokrinega sistema) so omejeni. Pri predpisovanju zdravila Resolor bolnikom s temi stanji je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih z aritmijo ali ishemično boleznijo srca v anamnezi.

V primeru hude diareje se lahko učinkovitost peroralnih kontraceptivov zmanjša in se priporoča uporaba dodatne kontracepcijske metode, da bi preprečili morebitno neučinkovitost peroralne kontracepcije (glejte informacije, priložene peroralnemu kontraceptivu).

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktoze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Prukaloprid ima nizek farmakokinetični interakcijski potencial. V velikem obsegu se izloča nespremenjen v urinu (približno 60 % odmerka) *in in vitro* presnova je zelo počasna.

Prukaloprid v *in vitro* študijah mikrosomov človeških jeter pri terapevtsko pomembnih koncentracijah ni zaviral specifičnih dejavnosti CYP450.

Čeprav je prukaloprid lahko šibek substrat za P-glikoprotein (P-gp), ni zaviralec P-gp v klinično pomembnih koncentracijah.

#### Učinki prukaloprida na farmakokinetiko drugih zdravil

Pri sočasnem dajanju prukaloprida so opazili 30-odstotno povečanje koncentracij eritromicina v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan.

Prukaloprid ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko varfarina, digoksina, alkohola, paroksetina ali peroralnih kontraceptivov.

#### Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko prukaloprida

Ketokonazol (200 mg dvakrat na dan), močan zaviralec CYP3A4 in P-gp, je povečal sistemsko izpostavljenost prukalopridu za približno 40 %. Ta učinek je prešibek, da bi bil klinično pomemben.

Interakcije podobnega obsega lahko pričakujemo pri drugih močnih zaviralcih P-gp, kot so verapamil, ciklosporin A in kinidin.

Terapevtski odmerki probenecida, cimetidina, eritromicina in paroksetina niso vplivali na farmakokinetiko prukaloprida.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s prukalopridom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

##### Nosečnost

Podatki o uporabi prukaloprida pri nosečnicah so omejeni. Med kliničnimi študijami so bili opaženi primeri spontanega splava, čeprav ob sočasni prisotnosti drugih dejavnikov tveganja povezava s prukalopridom ni znana. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na toksičnost za razmnoževanje (vključno z nosečnostjo, razvojem zarodka/plodu, porodom ali postnatalnim razvojem) (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Resolor se ne priporoča v nosečnosti ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

##### Dojenje

Študija pri ljudeh je pokazala, da se prukaloprid izloča v materino mleko. Pri terapevtskih odmerkih zdravila Resolor se ne pričakuje učinkov na dojene novorojence/dojenčke. Zaradi pomanjkanja podatkov pri ljudeh pri ženskah, ki med uporabo zdravila Resolor aktivno dojijo, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Resolor, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Študije na živalih kažejo, da ni vpliva na plodnost moških ali žensk.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Resolor lahko ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj so v kliničnih študijah opazili vrtoglavico in utrujenost, predvsem prvi dan zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V celostni analizi 17 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študij je v študijah zdravilo Resolor peroralno prejelo približno 3.300 bolnikov s kroničnim zaprtjem. Od teh bolnikov jih je več kot 1.500 prejelo zdravilo Resolor v priporočenem odmerku 2 mg na dan, medtem ko je bilo približno 1.360 bolnikov zdravljenih s 4 mg prukaloprida na dan. Najpogosteje poročani neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zdravilom Resolor v odmerku 2 mg, so glavobol (17,8 %) in prebavni simptomi (bolečine v trebuhu (13,7 %), navzea (13,7 %) ali diareja (12,0 %)). Neželeni učinki se večinoma pojavijo ob začetku zdravljenja in običajno izzvenijo v nekaj dneh nadaljnjega zdravljenja. Občasno se poroča o drugih neželenih učinkih. Večina neželenih učinkov je bila blaga do zmerna.

##### Pregleden seznam neželenih učinkov

V nadzorovanih kliničnih študijah pri priporočenem odmerku 2 mg so poročali o naslednjih neželenih učinkih po pogostosti, ki je definirana kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki po padajoči resnosti. Pogostnost je izračunana na podlagi celostne analize 17 dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študij.

<b>Preglednica 1: Neželeni učinki, povezani z zdravilom Resolor</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Kategorija pogostosti</b>	<b>Neželeni učinek na zdravilo</b>
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	omotica
	Občasni	tremor, migrena
Srčne bolezni	Občasni	palpitacije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vertigo
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea, diareja, bolečine v trebuhu
	Pogosti	bruhanje, dispepsija, flatulenca, nenormalni zvoki v prebavilih
	Občasni	rektalna krvavitev
Bolezni sečil	Občasni	polakiurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost
	Občasni	zvišana telesna temperatura, slabo počutje

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Po prvem dnevu zdravljenja je bila pogostnost neželenih učinkov podobna (ne več kot 1 % razlike v pojavnosti med prukalopridom in placebom) med zdravljenjem z zdravilom Resolor in placebom, z izjemo navzee in diareje, ki sta se še vedno pogosteje pojavljali med zdravljenjem z zdravilom Resolor, vendar je bila razlika manj izrazita (razlika v pojavnosti med zdravilom Resolor in placebom 1,3 % oziroma 3,4 %).

O palpitacijah so poročali pri 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, 0,9 % bolnikov, ki so prejeli 1 mg prukaloprida, 0,9 % bolnikov, ki so dobivali 2 mg prukaloprida, in 1,9 % bolnikov, ki so prejeli 4 mg prukaloprida. Večina bolnikov je nadaljevala z uporabo prukaloprida. Kot pri vseh novih simptomih se morajo bolniki o novem pojavu palpitacij pogovoriti s svojim zdravnikom.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študiji z zdravimi prostovoljci je bila toleranca zdravljenja s prukalopridom dobra ob postopnem povečevanju odmerka do 20 mg enkrat na dan (10-kratni priporočeni terapevtski odmerek). Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo simptomi, ki so posledica povečanja znanih farmakodinamskih učinkov prukaloprida ter vključujejo glavobol, navzeo in diarejo. Pri prevelikem odmerjanju zdravila Resolor specifičnega zdravljenja ni. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba

bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporno zdravljenje, če je potrebno. Zaradi velike izgube tekočine zaradi diareje ali bruhanja je morda potreben popravek elektrolitskih motenj.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila proti zaprtju, oznaka ATC: A06AX05.

#### Mehanizem delovanja

Prukaloprid je dihidrobenzofuran karboksamid z gastrointestinalnimi prokinetičnimi aktivnostmi. Prukaloprid je selektiven agonist z veliko afiniteto za serotonininski (5-HT<sub>4</sub>) receptor, kar verjetno razloži njegove prokinetične učinke. *In vitro* je bila samo v koncentracijah, ki njegovo afiniteto za receptor 5-HT<sub>4</sub> presegajo vsaj 150-krat, ugotovljena afiniteta za druge receptorje. Pri podganah je prukaloprid *in vivo* v odmerkih nad 5 mg/kg (pri in nad 30–70-kratni klinični izpostavljenosti) povzročil hiperprolaktinemijo, povzročeno zaradi antagonističnega delovanja na receptor D2.

Pri psih prukaloprid spremeni vzorce motilitete črevesa s stimulacijo serotonininskega receptorja 5-HT<sub>4</sub>: stimulira proksimalno motiliteto črevesa, poveča gastroduodenalno motiliteto in pospeši zakasnelo želodčno praznjenje. Poleg tega prukaloprid sproži velike seleče se kontrakcije. Ti ustrezajo gibanju črevesne mase pri človeku in zagotavljajo glavno pogonsko silo za odvajanje blata. Pri psih so učinki, opaženi v prebavnem traktu, občutljivi na blokado s selektivnim antagonistom receptorja 5-HT<sub>4</sub>, kar kaže, da se opaženi učinki izvajajo prek selektivnega delovanja na receptorje 5-HT<sub>4</sub>.

Ti farmakodinamični učinki prukaloprida so bili pri ljudeh s kronično zaprtostjo potrjeni z manometrom v odprti, randomizirani, navzkrižni, za ocenjevalce slepi študiji, v kateri so preučevali učinek prukaloprida v odmerku 2 mg in osmotskega odvajala na gibljivost debelega črevesa, opredeljeno s številom kontrakcij debelega črevesa visoke amplitude (HAPC – high-amplitude propagating contractions, ki se imenujejo tudi velike seleče se kontrakcije). V primerjavi z zdravljenjem zaprtosti, ki deluje z osmotskim učinkom, je prokinetična stimulacija s prukalopridom povečala gibljivost debelega črevesa, izmerjeno s številom HAPC v prvih 12 urah po zaužitju preizkušane zdravila. Klinične pomembnosti ali koristi tega mehanizma delovanja v primerjavi z drugimi odvajali niso raziskali.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Odrasli

Učinkovitost zdravila Resolor je bila dokazana v treh multicentričnih randomiziranih, dvojno slepih dvanajsttedenskih s placebom nadzorovanih študijah pri osebah s kroničnim zaprtjem (n = 1.279 na zdravlilu Resolor, 1.124 žensk, 155 moških). Odmerki zdravila Resolor, preučevani v vsaki od teh treh študij, so vključevali 2 mg in 4 mg enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež (%) oseb, ki so dosegle normalizacijo odvajanja blata, opredeljen kot povprečje treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata (SCBM – spontaneous, complete bowel movements) na teden v 12-tedenskem obdobju zdravljenja.

Razmerje bolnic, pri katerih laksativ ni privedel do ustreznega olajšanja, zdravljenih s priporočenim odmerkom 2 mg zdravila Resolor (n = 458), ki so dosegle  $\geq 3$  SCBM na teden, je bil 31,0 % (4. teden) in 24,7 % (12 teden) v primerjavi z 8,6 % (4. teden) in 9,2 % (12. teden) v primerjavi s placebom. Klinično pomembno izboljšanje za  $\geq 1$  SCBM na teden, najpomembnejši sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti, je bil dosežen pri 51,0 % (4. teden) in 44,2 % (12. teden) pri zdravljenju z 2 mg zdravila Resolor v primerjavi z 21,7 % (4. teden) in 22,6 % (12. teden) pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

Tudi učinki zdravila Resolor na spontano odvajanje blata (SBM – spontaneous bowel movements) so bili statistično boljši kot placebo za delež bolnikov s povečanjem  $\geq 1$  SBM/teden v 12-tedenskem obdobju zdravljenja. V 12. tednu je imelo 68,3 % bolnikov, zdravljenih z 2 mg zdravila Resolor,

povprečno zvišanje  $\geq 1$  SBM/teden v primerjavi s 37,0 % bolnikov na placebo ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

V vseh treh študijah je zdravljenje z zdravilom Resolor povzročilo tudi pomembno izboljšanje potrjenega in za bolezen specifičnega seta meril simptomov (PAC-SYM), vključno s trebušnimi (napihjenost, nelagodje, bolečine in krči), simptomi, povezanimi z odvajanjem blata (nepopolno odvajanje, lažni alarm, napenjanje, pretrdo blato, premalo blata), in rektalnimi simptomi (boleče odvajanje, pekoč občutek, krvavitev/raztrganine), določenimi 4. in 12. teden. V 4. tednu je bilo razmerje bolnikov z izboljšanjem  $\geq 1$  v primerjavi z izhodiščem na podlestvicah vprašalnika PAC-SYM pri trebušnih, z odvajanjem blata povezanih in rektalnih simptomih 41,3 %; 41,6% oz. 31,3 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Resolor 2 mg, v primerjavi s 26,9 %, 24,4 % in 22,9 % pri bolnikih na placebo. Podobne rezultate so opazili v 12. tednu: 43,4 %; 42,9 % oz. 31,7 % pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg zdravila Resolor, v primerjavi s 26,9 %; 27,2 % oz. 23,4 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

V časovnih ocenjevalnih točkah v 4. in v 12. tednu so opažali tudi značilno korist za številna merila kakovosti življenja, denimo za stopnjo zadovoljstva z zdravljenjem in z režimom odvajanja blata, za telesno in psihosocialno neugodje in skrbi ter težave. V 4. tednu je bilo razmerje bolnikov z izboljšanjem  $\geq 1$  v primerjavi z izhodiščem na podlestvici vprašalnika bolnikov z zaprtjem o kakovosti življenja (PAC-QOL, *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale*) 47,7 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Resolor 2 mg, v primerjavi z 20,2 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Podobne rezultate so opazili v 12. tednu: 46,9 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Resolor 2 mg, v primerjavi z 19,0 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom).

Poleg tega so učinkovitost, varnost in prenašanje zdravila Resolor pri moških bolnikih s kronično zaprtostjo ovrednotili v 12-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (N = 370). Primarni cilj študije je bil izpolnjen: v 12-tedenskem dvojno slepem obdobju zdravljenja je imel statistično značilno večji odstotek preizkušancev v skupini Resolor (37,9 %) povprečno  $\geq 3$  SCBM/teden v primerjavi s preizkušanci v skupini, ki je prejela placebo (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ). Varnostni profil zdravila Resolor je bil skladen s tistim pri ženskah.

#### Dolgotrajna študija

Učinkovitost in varnost zdravila Resolor pri bolnikih (starih  $\geq 18$  let) s kronično zaprtostjo so ocenili v 24-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (N = 361). V deležu bolnikov s povprečno tedensko frekvenco treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata (SCBM – Spontaneous Complete Bowel Movement) (tj. odzivnih bolnikov) v 24-tedenski dvojno slepi fazi zdravljenja ni bilo statistično značilnih razlik ( $p = 0,367$ ) med skupinama z zdravilom Resolor (25,1 %) in placebom (20,7 %). Razlika med zdravljenima skupinama v povprečni tedenski frekvenci treh ali več spontanah popolnih odvajanj blata od 1. do 12. tedna ni bila statistično značilna, kar ni skladno s 5 drugimi multicentričnimi, randomiziranimi, dvojno slepimi, 12-tedenskimi, s placebom nadzorovanimi študijami, ki so na tej časovni točki dokazale učinkovitost pri odraslih bolnikih. Zato menijo, da iz te študije ni mogoče sklepati o učinkovitosti. Vendar podatki v celoti, vključno s tistimi iz drugih dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, 12-tedenskih študij, podpirajo učinkovitost zdravila Resolor. Varnostni profil zdravila Resolor v tej 24-tedenski študiji je skladen s tistim v prejšnjih, 12-tedenskih študijah.

Pokazalo se je, da zdravilo Resolor ne povzroča povratnega fenomena ali odvisnosti.

#### Podrobna študija QT

Izvedena je bila podrobna študija QT, da bi ocenili učinke zdravila Resolor na interval QT pri terapevtskem (2 mg) in supraterapevtskem odmerku (10 mg), ter primerjana z učinki placeba in pozitivne kontrole. Študija ni pokazala pomembnih razlik med zdravilom Resolor in placebom v kateremkoli odmerku na podlagi povprečnih meritev QT in analize ubežnikov. To je potrdilo rezultate dveh s placebom nadzorovanih študij QT. V dvojno slepih študijah je bila pogostnost s QT povezanih neželenih učinkov in ventrikularnih aritmij nizka in primerljiva s placebom.



### Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost zdravila Resolor pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 18 let) s funkcionalno zaprtostjo so ocenili v 8-tedenskem dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju (n = 213), ki mu je sledila 16-tedenska odprta študija, nadzorovana s primerjalnim zdravilom (polietilenglikol 4000), s trajanjem do 24 tednov (n = 197). Začetni odmerek pri otrocih s telesno maso ≤ 50 kg je bil 0,04 mg/kg/dan s postopnim povečanjem od 0,02 do 0,06 mg/kg/dan (do največ 2 mg dnevno), apliciran v obliki peroralne raztopine zdravila Resolor ali ustreznega placeba. Otroci s telesno maso > 50 kg so dobivali odmerek 2 mg/dan v obliki tablet zdravila Resolor ali ustreznega placebo.

Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot povprečno tri ali več spontanih odvajanj blata tedensko in povprečno največ ena epizoda fekalne inkontinence na dva tedna. Rezultati študije niso pokazali razlike v učinkovitosti med zdravilom Resolor in placebom – odziv je bil pri prukalopridu 17 % in pri placebo 17,8 % (p = 0,9002). Bolniki so v glavnem dobro prenašali zdravilo Resolor. Incidenca preskušancev, pri katerih se je med zdravljenjem pojavil vsaj en neželeni učinek, je bila podobna v skupini z zdravilom Resolor (69,8 %) in v skupini, ki je prejela placebo (60,7 %). Na splošno je bil varnostni profil zdravila Resolor pri otrocih enak kot pri odraslih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Prukaloprid se hitro absorbira; po enkratnem peroralnem odmerku 2 mg zdravim prostovoljcem je bila vrednost  $C_{max}$  dosežena v 2–3 urah. Absolutna biološka uporabnost je > 90 %. Sočasno jemanje hrane ne vpliva na peroralno biološko uporabnost prukaloprida.

### Porazdelitev

Prukaloprid se obsežno porazdeli in ima volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{dss}$ ) 567 litrov. Na plazemske beljakovine se veže približno 30 % prukaloprida.

### Biotransformacija

Presnova ni glavni način izločanja prukaloprida. *In vitro* je jetrna presnova človeka zelo počasna in so bile odkrite samo manjše količine presnovkov. V študiji peroralnega odmerka z radioaktivno označenim prukalopridom pri človeku so bile v urinu in blatu odkrite majhne količine sedmih presnovkov. R107504, ki je najpogostejši presnovek v izločkih, je predstavljal 3,2 % v urinu in 3,1 % v blatu. Drugi presnovki, opredeljeni in izmerjeni v urinu in blatu, so bili R084536 (nastane z N-dealkilacijo), ki predstavlja 3 % odmerka, ter produkti hidroksilacije (3 % odmerka) in N-oksidacije (2 % odmerka). Nespremenjena zdravilna učinkovina je predstavljala okoli 92–94 % celotne radioaktivnosti v plazmi. R107504, R084536 in R104065 (ki nastanejo z O-demetilacijo) so bili opredeljeni kot manjši presnovki v plazmi.

### Izločanje

Velika frakcija zdravilne učinkovine se izloči nespremenjena (60–65 % uporabljenega odmerka v urinu in okoli 5 % v blatu). Ledvično izločanje nespremenjenega prukaloprida vključuje pasivno filtracijo in aktivni izloček. Izločanje prukaloprida iz plazme znaša povprečno 317 ml/min. Njegova končna razpolovna doba je približno en dan. Stabilno stanje se doseže v treh do štirih dneh. Pri enkratnem dnevnem zdravljenju z 2 mg prukaloprida plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja nihajo med najnižjimi in najvišjimi vrednostmi 2,5 oziroma 7 ng/ml. Kopičenje po enkratnem dnevnem odmerku je segalo od 1,9 do 2,3. Farmakokinetika prukaloprida je sorazmerna z odmerkom v terapevtskem razponu in izven njega (preskušeno do 20 mg). Prukaloprid enkrat na dan kaže časovno neodvisno kinetiko med dolgotrajnim zdravljenjem.

### Posebne populacije

#### Populacijska farmakokinetika

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je očitni skupni očistek prukaloprida neodvisen od očistka kreatinina, vendar pa starost, telesna masa, spol ali rasa niso imeli vpliva.

### Starejši bolniki

Po enkratnem dnevnem odmerku 1 mg so bile najvišje plazemske koncentracije in AUC prukaloprida pri starejših osebah 26 % do 28 % višje kot pri mladih odraslih. Ta učinek je mogoče pripisati zmanjšani ledvični funkciji pri starejših.

### Ledvična okvara

V primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo so bile plazemske koncentracije prukaloprida po enkratnem 2 mg odmerku pri osebah z blago ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/min) in zmerno ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/min) ledvično okvaro v povprečju 25 % oziroma 51 % višje. Pri osebah s hudo ledvično okvaro ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) so bile plazemske koncentracije 2,3-krat višje kot pri zdravih osebah (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Jetrna okvara

Neledvično izločanje prispeva k okoli 35 % skupnega izločanja. V majhni farmakokinetični študiji sta bila  $C_{max}$  in AUC prukaloprida povprečno 10–20 % višja pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro v primerjavi z zdravimi osebami (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Razširjena serija študij farmakološke varnosti s posebnim poudarkom na srčno-žilnih parametrih ni pokazala pomembnih sprememb hemodinamike in iz EKG izpeljanih parametrov (QTc), z izjemo majhnega povišanja srčnega utripa in krvnega tlaka, opaženih pri anesteziranih prašičih po intravenski uporabi, in povišanja krvnega tlaka pri psih pri zavesti po intravenskem bolusu, ki ni bilo opaženo pri anesteziranih psih ali po peroralni uporabi pri psih, ki so dosegli podobne plazemske ravni. V študiji toksičnosti subkutanih odmerkov, opravljeni pri novoskotenih/mladih podganah, starih od 7 do 55 dni, je bila vrednost NOAEL 10 mg/kg/dan. V primerjavi s otroki (ki so dobivali dnevne odmerke približno 0,04 mg/kg) so se razmerja izpostavljenosti  $AUC_{0-24h}$  pri vrednosti NOAEL gibala med 21 in 71, kar zagotavlja ustrezno varnostno rezervo za klinični odmerek.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

hipromeloza  
laktoza monohidrat  
triacetin  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijast/aluminijast perforiran pretisni omot za enkratni odmerek (s koledarskimi označbami), ki vsebuje 7 tablet. Vsako pakiranje vsebuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ali 84 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. oktober 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 06. junij 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti vsako leto do podaljšanja dovoljenja.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Resolor 1 mg filmsko obložene tablete  
prukaloprid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg prukaloprida (v obliki sukcinata)

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Resolor 1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Resolor 2 mg filmsko obložene tablete  
prukaloprid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg prukaloprida (v obliki sukcinata)

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte priloženo navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo. Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska:

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Resolor 2 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Resolor 1 mg tablete  
prukaloprid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

Pon Tor Sre Čet Pet Sob Ned

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Resolor 2 mg tablete  
prukaloprid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot:

**5. DRUGI PODATKI**

Pon Tor Sre Čet Pet Sob Ned

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Resolor 1 mg filmsko obložene tablete Resolor 2 mg filmsko obložene tablete prukaloprid

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Resolor in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Resolor
3. Kako jemati zdravilo Resolor
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Resolor
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Resolor in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Resolor vsebuje zdravilno učinkovino prukaloprid.

Zdravilo Resolor sodi v skupino zdravil za spodbujanje motilitete (gastrointestinalni prokinetiki). Deluje na mišično steno črevesa in pomaga ponovno vzpostaviti normalno delovanje črevesa. Zdravilo Resolor se uporablja za zdravljenje kroničnega zaprtja pri odraslih, pri katerih odvajala ne delujejo dovolj dobro.

Zdravilo ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Resolor**

##### **Ne jemljite zdravila Resolor:**

- če ste alergični na prukaloprid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste na dializi,
- če imate perforacijo ali obstrukcijo črevesne stene, hudo vnetje črevesa, kot so Crohnova bolezen, ulcerativni kolitis in toksični megakolon/megarektum.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred jemanjem zdravila Resolor se posvetujte s svojim zdravnikom.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Resolor in povejte zdravniku, če:

- imate hudo ledvično bolezen,
- imate hudo jetrno bolezen,
- ste trenutno pod nadzorom zdravnika zaradi resnega zdravstvenega stanja, kot so pljučna ali srčna bolezen, težave z živčevjem ali duševnim zdravjem, rak, AIDS ali hormonske motnje.

Če imate zelo hudo diarejo, kontracepcijske tablete morda ne delujejo ustrezno in je priporočena uporaba dodatne kontracepcijske metode. Preberite navodila za uporabo kontracepcijskih tablet, ki jih uporabljate.

### **Druga zdravila in zdravilo Resolor**

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Zdravilo Resolor skupaj s hrano in pijačo**

Zdravilo Resolor lahko vzamete s hrano in pijačo ali brez nje ob katerem koli času dneva.

### **Nosečnost in dojenje**

Uporaba zdravila Resolor med nosečnostjo se ne priporoča.

- Obvestite svojega zdravnika, če ste noseči ali načrtujete zanositev.
- Med jemanjem zdravila Resolor uporabljajte zanesljiv način kontracepcije za preprečitev nosečnosti.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Resolor zanosite, obvestite svojega zdravnika.

Pri dojenju prukaloprid lahko prehaja v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Resolor se dojenje odsvetuje. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

Posvetujte se z zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo Resolor vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vendar pa lahko včasih zdravilo Resolor povzroči vrtoglavico in utrujenost, predvsem prvi dan zdravljenja, to pa lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **Zdravilo Resolor vsebuje laktozo**

Zdravilo Resolor vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je vaš zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z njim.

## **3. Kako jemati zdravilo Resolor**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila v tem dokumentu ali navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Resolor jemljite vsak dan toliko časa, kot vam je predpisal vaš zdravnik.

Zdravnik bo morda hotel ponovno oceniti vaše stanje in koristi nadaljnega zdravljenja po prvih štirih tednih in nato v rednih razmikih.

Običajni odmerek zdravila Resolor za večino bolnikov je ena 2 mg tableta enkrat na dan.

Če ste starejši od 65 let ali imate hudo jetrno bolezen, je začetni odmerek ena 1 mg tableta enkrat na dan, ki ga lahko vaš zdravnik po potrebi poviša na 2 mg enkrat na dan.

Vaš zdravnik lahko priporoči tudi nižji odmerek od ene 1 mg tablete na dan, če imate hudo ledvično bolezen.

Če jemljete večji odmerek zdravila, kot je priporočeno, zdravilo ne deluje boljše.

Zdravilo Resolor je namenjeno samo odraslim, zato ga ne smejo jemati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Resolor, kot bi smeli**

Pomembno je, da jemljete odmerek, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik. Če ste vzeli več zdravila Resolor, kot bi smeli, boste morda dobili drisko, glavobol in/ali vam bo slabo. V primeru driske poskrbite, da popijete dovolj vode.



### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Resolor**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Preprosto nadaljujte z naslednjim odmerkom ob običajnem času.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Resolor**

Če ste prenehali jemati zdravilo Resolor, se lahko ponovno pojavijo simptomi zaprtja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se večinoma pojavijo ob začetku zdravljenja in običajno izzvenijo v nekaj dneh nadaljnjega zdravljenja.

Zelo pogosto so poročali o naslednjih neželenih učinkih (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov): glavobol, občutek slabosti, driska in bolečine v trebuhu.

Pogosto so poročali o naslednjih neželenih učinkih (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov): zmanjšan apetit, vrtoglavica, bruhanje, motena prebava (dispepsija), napenjanje, nenormalni črevesni zvoki, utrujenost.

Opazeni so bili tudi naslednji občasni neželeni učinki (prizadenejo lahko največ 1 od 100 bolnikov): tresenje, razbijanje srca, rektalne krvavitve, pogostejše mokrenje (polakiurija), zvišana telesna temperatura in slabo počutje. Če se pojavi razbijanje srca, o tem obvestite zdravnika.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Resolor**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na kartonski ovojnini poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Resolor**

Zdravilna učinkovina je prukaloprid.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Resolor 1 mg vsebuje 1 mg prukaloprida (v obliki sukcinata).

Ena filmsko obložena tableta zdravila Resolor 2 mg vsebuje 2 mg prukaloprida (v obliki sukcinata).

Pomožne snovi so:

laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), mikrokristalna celuloza, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, triacetin, titanov dioksid (E171), makrogol. 2 mg tableta vsebuje tudi rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), indigotin (E132).

### **Izgled zdravila Resolor in vsebina pakiranja**

Filmsko obložene 1 mg tablete Resolor so bele do belkaste okrogle tablete z oznako „PRU 1“ na eni strani.

Filmsko obložene 2 mg tablete Resolor so rožnate okrogle tablete z oznako „PRU 2“ na eni strani.

Zdravilo Resolor je na voljo v aluminijastem/aluminijastem perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek (s koledarskimi označbami), ki vsebuje 7 tablet. Vsako pakiranje vsebuje 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ali 84 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Izdelovalec**

Sanico NV  
Veedijk 59  
B-2300 Turnhout  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>