

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Resolor 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg prukalopriidi (suktsinaadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 142,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Valged või tuhmvalged ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on tähistus "PRU 1".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Resolor on näidustatud kroonilise kõhukinnisuse sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel, kellele lahtistid ei avalda piisavat toimet.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanutele: 2 mg üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma, ükskõik millal päeva jooksul.

Prukalopriidi spetsiifilise toimemehhanismi tõttu (propulsiivse mootorika stimuleerimine) ei ole tõenäoline, et 2 mg ööpäevasest annusest suurem annus muudaks ravimi toime tõhusamaks.

Kui prukalopriidi manustamine üks kord ööpäevas ei ole nelja nädala jooksul tulemusi andnud, tuleb patsient läbi vaadata ja ravi jätkamise kasulikkust uuesti hinnata.

Prukalopriidi tõhusust on kinnitatud topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes, mis kestsid kuni kolm kuud. Efektiivsuse püsimist kauem kui kolm kuud ei ole platsebo-kontrolliga uuringutega tõestatud (vt lõik 5.1). Pikaajalise ravi korral tuleb ravi kasulikkust korrapärase ajavahemike järel uuesti hinnata.

Erirühmad

Eakad patsiendid (> 65-aastased): algannus on 1 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2); vajaduse korral võib annust suurendada kuni 2 mg-ni üks kord ööpäevas.

Neerukahjustusega patsiendid: raske neerukahjustusega patsientide (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <30 ml/min/1,73 m²) soovitatav annus on 1 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustusega patsiendid: raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh' klass C) alustavad annusega 1 mg üks kord ööpäevas, mida võib vajaduse korral suurendada 2 mg-ni efektiivsuse suurendamiseks ning kui 1 mg annust hästi talutakse (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed: Resolori ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta (vt lõik 5.1).

Manustamisviis
Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Neerukahjustus, mille puhul on vajalik dialüüsravi.
- Sooleseina struktuuralsest või funktsionaalsest häirest tingitud soole perforatsioon või obstruktsioon, obstruktiivne iileus, seedekulgla rasked põletikulised seisundid, nagu Crohni tõbi ja haavandiline koliit ning toksiline megakoolon/megarektum.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Prukalopriid eritub organismist peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annus 1 mg (vt lõik 4.2).

Resolori määramisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass C) peab olema ettevaatlik, sest raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid (vt lõik 4.2).

Resolori kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta raske ja kliiniliselt ebastabiilse kaasuva haigusega patsientidel on vähe informatsiooni (nt südame-veresoonkonna- või kopsuhaigus, neuroloogilised või psühhiaatrilised häired, kasvaja või AIDS ja teised endokriinsüsteemi häired). Resolori määramisel selliste haigusseisunditega patsientidele tuleb olla ettevaatlik, eriti selle kasutamisel patsientidel, kelle anamneesis esinevad arütmiaid või südame isheemiatõbi.

Raske kõhulahtisuse korral võib nõrgeneda suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toime ja suukaudse rasestumisvastase vahendi toime võimaliku puudumise ärahoidmiseks soovitatakse kasutada täiendavat barjäärimeetodit (vt suukaudse rasestumisvastase vahendi infolehte).

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Prukalopriidil on farmakokineetiliste koostoimete tekkeks nõrk potentsiaal. See eritub ulatuslikult muutumatul kujul uriiniga (ligikaudu 60% annusest) ja *in vitro* metabolism on väga aeglane.

Prukalopriid ei inhibeerinud spetsiifilisi CYP450 aktiivsusi inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringutes terapeutiliselt asjakohastes kontsentratsioonides.

Kuigi prukalopriid võib olla nõrk P-glükoproteiini (P-gp) substraat, ei ole see kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides P-gp inhibiitor.

Prukalopriidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Prukalopriidi samaaegsel manustamisel täheldati erütromütsiini plasmakontsentratsioonide tõusu 30% võrra. Selle koostoime mehhanism ei ole teada.

Prukalopriid ei mõjuta varfariini, digoksiini, alkoholi, paroksetiini ega suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Teiste ravimite toime prukalopriidi farmakokineetikale

Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas), mis on CYP3A4 ja P-gp tugev inhibiitor, suurendas prukalopriidi süsteemset ekspositsiooni ligikaudu 40% võrra. See toime on liialt väike, et olla

kliiniliselt oluline. Sellise ulatusega koostoimeid võib eeldada ka teiste tugevate P-gp inhibiitorite (nagu verapamiili, tsüklosporiin A ja kinidiini) kasutamisel.

Probenetsiidi, tsimetidiini, erütromütsiini ja paroksetiini terapeutilised annused prukalopriidi farmakokineetikat ei mõjutanud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal prukalopriidiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Prukalopriidi kasutamise kohta rasedatel naistel on vähe andmeid. Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud iseeneslikke aborte, kuid nende puhul esinesid ka teised riskitegurid ja seos prukalopriidi kasutamisega ei ole teada. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsele toksilisusele (sealhulgas rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule) (vt lõik 5.3). Resolori ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Inimuuring on näidanud, et prukalopriid eritub rinnapiima. Resolori terapeutiliste annuste kasutamisel tõenäoline, et see mõjutab rinnapiima saavaid vastsündinuid/imikuid. Inimeste kohta käivate andmete puudumise tõttu naistel, kes Resolori võtmise ajal imetavad aktiivselt, tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi Resoloriga, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita ravimi mõju isaste ega emaste loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Resoloril võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, sest kliinilistes uuringutes on täheldatud peeringlust ja väsimust, eelkõige esimesel ravipäeval (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

17 topeltpimeda platseebo-kontrolliga uuringu koondanalüüsi kohaselt manustati Resolori suukaudselt ligikaudu 3300 kroonilise kõhukinnisusega patsiendile. Neist rohkem kui 1500 patsienti said Resolori soovitatavas annuses 2 mg ööpäevas, ligikaudu 1360 patsienti said ööpäevas aga 4 mg prukalopriidi. Resolor 2 mg kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid peavalu (17,8%) ja seedetrakti sümptomid (kõhuvalu (13,7%), iiveldus (13,7%) ja kõhulahtisus (12,0%)). Kõrvaltoimed tekivad peamiselt ravi alguses ja kaovad ravi jätkamisel tavaliselt paari päevaga. Muid kõrvaltoimeid on täheldatud harvem. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Kõrvaltoimete tabel

Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati 2 mg soovitatava annuse kasutamisel järgnevaid kõrvaltoimeid, mille esinemissagedused jaotusid järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduste arvutamisel on lähtutud 17 platseebokontrolliga topeltpimeda kliinilise uuringu koondanalüüsist.

Tabel 1. Resolori kasutamise seotud kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	isutus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	peavalu
	Sage	pearinglus
	Aeg-ajalt	värinad, migreen
Südame häired	Aeg-ajalt	südamepekslemine
Kõrva ja labürindi häired	Aeg-ajalt	vertiigo
Seedetrakti häired	Väga sage	iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu
	Sage	oksendamine, düspepsia, kõhupuhitus, ebanormaalsed soolehäälled
	Aeg-ajalt	rektaalne verejooks
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	pollakisuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	väsimus
	Aeg-ajalt	palavik, halb enesetunne

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pärast esimest ravipäeva oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus ravi ajal Resoloriga sarnane platseebo kasutamisel täheldatuga (esinemissageduste erinevus prukalopriidravi rühmas ja platseeborühmas mitte rohkem kui 1%), v.a iiveldus ja kõhulahtisus, mida esines siiski sagedamini ravi ajal Resoloriga, kuid see erinevus oli nüüd väiksem (esinemissageduste erinevus Resolori rühmas ja platseeborühmas vastavalt 1,3% ja 3,4%).

Südamepekslemist täheldati 0,7% patsientidest, kes said platseebot, 0,9% patsientidest, kes said prukalopriidi annuses 1 mg, 0,9% patsientidest, kes said prukalopriidi annuses 2 mg, ja 1,9% patsientidest, kes said prukalopriidi annuses 4 mg. Enamik patsientidest jätkas prukalopriidi kasutamist. Nagu iga uue sümptomi puhul, peavad patsiendid südamepekslemise uue ilmnemise korral arstiga nõu pidama.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete vabatahtlike uuringutes taluti prukalopriidi hästi ka siis, kui ravimi annust suurendati 20 mg-ni üks kord ööpäevas (10-kordne soovitatav annus). Üleannustamine võib põhjustada sümptomeid, mis on tingitud prukalopriidi teadaolevate farmakodünaamiliste toimete liigsest avaldumisest, sh peavalu, iiveldus ja kõhulahtisus. Resolori üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi. Kui esineb üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta toetavaid meetmeid. Kõhulahtisusest või oksendamisest tingitud ülemäärase vedelikukaotuse tõttu võib olla vajalik elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud kõhukinnisuse vastased ravimid, ATC-kood: A06AX05.

Toimemehhanism

Prukalopriid on seedekulglale silelihaste liikumist mõjutav dihidrobensofuraankarboksamiid. Prukalopriid on selektiivne, suure afiinsusega serotoniini (5-HT₄) retseptori agonist, mis seletab selle prokineetilist toimet seedekulglale silelihaste liikumisele. *In vitro* katsetes leiti, et afiinsus teiste retseptorite suhtes avaldub alles selliste kontsentratsioonide kasutamisel, mis ületavad vähemalt 150-kordselt kontsentratsiooni, mille puhul täheldati afiinsust 5-HT₄ retseptori suhtes. Rottidel indutseeris prukalopriid *in vivo* annustes üle 5 mg/kg (30...70 korda või rohkem suurem kui kliiniline ekspositsioon) hüperprolaktineemiat, mis oli tingitud antagonistlikust toimest D2 retseptorile.

Koertel mõjutab prukalopriid käärsoole motoorikat serotoniini 5-HT₄ retseptorite stimuleerimise kaudu: see stimuleerib käärsoole proksimaalse osa motoorikat, suurendab mao ja kaksteistsõrmiksoole motoorikat ja kiirendab mao hilinevad tühjendamist. Lisaks indutseerib prukalopriid suuri migreeruvaid kontraktsioone. Need on inimestel võrdväärsed käärsoole suurte liigutustega ja tagavad defekatsiooniks vajaliku tõukejõu. Koertel reageerisid täheldatud seedekulglale toimed blokeerimisele selektiivsete 5-HT₄ retseptori antagonistidega, mis näitab, et täheldatud toimed on tingitud selektiivsest toimest 5-HT₄ retseptoritele.

Neid prukalopriidi farmakodünaamilisi toimeid kinnitati kroonilise kõhukinnisusega inimuuringu osalejatel, kasutades manomeetria avatud, randomiseeritud, lugejatele pimendatud ristuvuuringu, millega uuriti prukalopriidi 2 mg ja osmootse lahtisti toimet jämesoole motiilsusele, mida määratakse jämesoole suure amplituudiga edasikanduvate kokkutõmmete arvu järgi (nimetatakse ka suurteks migreeruvateks kontraktsioonideks). Võrreldes kõhukinnisuse osmootse toimega raviga suurendas prokineetiline stimulatsioon prukalopriidiga jämesoole motiilsust, mida mõõdetakse suure amplituudiga edasikanduvate kokkutõmmete arvu järgi esimese 12 tunni jooksul pärast uuritava ravimi võtmist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud

Resolori tõhusust määrati kroonilise kõhukinnisusega patsientide kolmes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas 12-nädalases platseebokontrolliga uuringus (Resolori rühmas oli patsientide arv n=1279, nendest 1124 olid naised ja 155 mehed). Kõigis kolmes uuringus hinnati Resolori 2 mg ja 4 mg annuseid manustatuna üks kord ööpäevas. Tõhususe esmane tulemusnäitaja oli uuringus osalejate osakaal (%), kelle soolte motoorika normaliseerus. Selle all mõisteti keskmiselt kolme või enam spontaanset ja täielikku defekatsiooni (*spontaneous, complete bowel movements, SCBM*) nädalas 12 nädala jooksul.

Naispatsientidest, kelle seisundit lahtistid piisavalt ei leevenda ja keda raviti soovitud annusega 2 mg Resolori (n=458), saavutasid keskmiselt ≥ 3 spontaanset täielikku soole tühjenemist nädalas 31% (4. nädalal) ja 24,7% (12. nädalal) võrreldes 8,6%-ga (4. nädalal) ja 9,2%-ga (12. nädalal) platseebokasutamisel. Kliiniliselt oluline paranemine ≥ 1 spontaanset täieliku soole tühjenemise võrra nädalas, mis oli kõige tähtsam teine efektiivsuse tulemusnäitaja, saavutati 2 mg Resoloriga ravimisel 51%-l (4. nädalal) ja 44,2%-l (12. nädalal) võrreldes 21,7%-ga (4. nädalal) ja 22,6%-ga (12. nädalal) platseebot kasutanud patsientidest.

Resolori toime spontaansele soole tühjenemisele osutus ka statistiliselt platseebost paremaks patsientide puhul, kellel spontaansete sooletühjenemiste arv suurenes 12-nädalase ravi jooksul ≥ 1 võrra nädalas. 12. nädalal suurenes 68,3% patsientidest, keda raviti 2 mg prukalopriidiga, spontaansete sooletühjenemiste arv keskmiselt ≥ 1 võrra nädalas võrreldes 37,0%-ga platseebot kasutanud patsientidest ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga).

Kõigis kolmes uuringus parandas ravi Resoloriga märkimisväärselt ka valideeritud ja haiguspetsiifilist sümptomite parameetrite kogumit (PAC-SYM), sh kõhupiirkonnaga (paisumine, ebamugavustunne, valud ja krambid), väljaheidetega (soole puudulik tühjenemine, valehäired, pingutamine, liigne kõvadus, liigne väiksus) ja pärasoolega (soole tühjenemise valulikkus, kõrvetustunne, veritsemine/rebendid) seotud sümptomeid, mida määrati 4. nädalal ja 12. nädalal. 4. nädalal oli prukalopriidi 2 mg annusega ravitud patsientide osakaal, kellel tekkis algtasemega

võrreldes PAC-SYM kõhupiirkonna, väljaheidete ja pärasoolega seotud alamskaaladel paranemine ≥ 1 võrra nädalas, vastavalt 41,3%, 41,6% ja 31,3% võrreldes 26,9%, 24,4% ja 22,9%-ga platseebot saanud patsientidest. Sarnaseid tulemusi täheldati ka 12. nädalal: vastavalt 43,4%, 42,9% ja 31,7% Resolori 2 mg annusega ravitud patsientidest võrreldes 26,9%, 27,2% ja 23,4%-ga platseebot kasutanud patsientidest ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga).

4. nädala ja 12. nädala hindamispunktides täheldati ka märkimisväärset kasulikkust toimet mitmetele elukvaliteedi hindamise parameetritele, nagu rahulolu raviga ja soolte tööga, füüsiline ja psühhosotsiaalne ebamugavus ning probleemid ja mured. 4. nädalal oli patsientide osakaal, kellel tekkis kõhukinnisuse patsiendipoolse hindamise elukvaliteediga rahulolu alamskaala (PAC QOL) järgi algtasemega võrreldes paranemine ≥ 1 võrra nädalas, Resolori 2 mg annusega ravitud patsientidel 47,7% võrreldes 20,2%-ga platseebot kasutanud patsientidest. Sarnaseid tulemusi täheldati ka 12. nädalal: 46,9% Resolori 2 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes 19,0%-ga platseebot kasutanud patsientidest ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga).

Peale selle hinnati Resolori efektiivsust, ohutust ja talutavust kroonilise kõhukinnisusega meespatsientidel 12-nädalases mitmekeskses randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrolliga uuringus ($N=370$). Uuringu põhitulemusnäitaja vastas eesmärgile: Resolori rühmas oli uuringus osalejatel, kellel oli keskmiselt ≥ 3 spontaanset täielikku sooletühjendamist nädalas, 12-nädalase topeltpimeda raviperioodi jooksul statistiliselt oluliselt suurem osakaal (37,9%) võrreldes platseeborühma uuringus osalejatega (17,7%) ($p < 0,0001$). Resolori ohutusprofiil vastas naispatsientidel täheldatud profiilile.

Pikaajaline uuring

Resolori ohutust ja efektiivsust kroonilise kõhukinnisusega patsientidel (vanuses 18 aastat või vanemad) hinnati 24-nädalases mitmekeskses randomiseeritud, topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus ($N=361$). Patsientide osakaal, kellel oli 24-nädalases topeltpimedas ravifaasis nädalas keskmiselt ≥ 3 spontaanset täielikku sooletühjendamist, ei olnud Resolori (25,1%) ja platseebo (20,7%) ravirühmas statistiliselt erinev ($p=0,367$). Nädala keskmise sageduse ≥ 3 spontaanset täielikku sooletühjendamist erinevus ravirühmade vahel ei olnud 1. kuni 12. nädalal statistiliselt oluline, mis ei ole kooskõlas viie teise mitmekeskses randomiseeritud, topeltpimeda, 12-nädalase platseebo-kontrolliga uuringuga, millega tõestati ravimi efektiivsust täiskasvanud patsientidel selles ajapunktis. Seetõttu loetakse seda uuringut efektiivsuse osas väheveenvaks. Samas toetavad kokkuvõtlikud andmed, mis hõlmavad ka teisi topeltpimeda platseebo-kontrolliga 12-nädalasi uuringuid, Resolori efektiivsust. Prukalopriidi ohutusprofiil selles 24-nädalases uuringus vastas eelmistes, 12-nädalaste uuringutes täheldatud profiilile.

On ka näidatud, et Resolor ei põhjusta taastekkimist ega tekita sõltuvust.

Põhjalik QT-intervalli uuring

Et hinnata Resolori terapeutiliste (2 mg) ja suuremate annuste (10 mg) mõju QT-intervallile, viidi läbi põhjalik QT-intervalli uuring, mille käigus võrreldi prukalopriidi toimeid platseebo ja positiivse kontrolli kriteeriumitega. Selles uuringus ei näidatud keskmistes QT-intervalli määramistes ja võõrväärtuste analüüsis märkimisväärset erinevust kummagi Resolori annuse ja platseebo vahel. See kinnitas kahe platseebokontrolliga QT-intervalli uuringu tulemusi. Topeltpimedates kliinilistes uuringutes oli QT-intervalliga seotud kõrvaltoimete ja ventrikulaarsete arütmiate esinemissagedus vähene ning võrreldav platseebo kasutamisel täheldatuga.

Lapsed

Resolori efektiivsust ja ohutust funktsionaalse kõhukinnisusega lastel (vanuses 6 kuust kuni 18 aastani) hinnati 8-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ($N=213$), millele järgnes 16 nädalat kestnud avatud, võrdlusravimiga (polüetüleenglükool 4000) kontrollitud uuring, kuni 24 nädalat ($N=197$). Manustatud algannus oli 0,04 mg/kg päevas, mida tiitriti lastel kehakaaluga ≤ 50 kg vahemikus 0,02 kuni 0,06 mg/kg päevas (maksimaalselt 2 milligrammini päevas) ja manustati Resolori suukaudse lahuse või sellele vastava platseebona. Lastele kehakaaluga > 50 kg manustati 2 mg päevas Resolori tablette või neile vastavat platseebot.

Ravivastust määratleti keskmiselt ≥ 3 spontaanse soole tühjenemisena nädalas ja keskmiselt ≤ 1 roojapidamatuse episoodina 2 nädala jooksul. Uuringu tulemused ei näidanud Resolori efektiivsuse erinevusi võrreldes platseeboga, ravivastused olid vastavalt 17% ja 17,8% ($P=0,9002$). Resolor oli üldjuhul hästi talutav. Vähemalt ühe ravi ajal tekkinud kõrvaltoimega, uuringus osalejate osakaal oli Resolori ravirühmas (69,8%) ja platseebo ravirühmas sarnane (60,7%). Resolori ohutusprofiil lastel oli üldiselt sama kui täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Prukalopriid imendub kiiresti; pärast ühekordse 2 mg annuse suukaudset manustamist tervetel isikutel saabus $C_{\max}$ 2...3 tunni jooksul. Absoluutne suukaudne biosaadavus on $>90\%$. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta suukaudselt manustatava prukalopriidi biosaadavust.

Jaotumine

Prukalopriid jaotub ulatuslikult kudedesse ja selle jaotusruumala on tasakaaluseisundis (V_{dss}) 567 liitrit. Prukalopriid seondub plasmavalkudega ligikaudu 30% ulatuses.

Biotransformatsioon

Metaboliseerumine ei ole prukalopriidi peamine väljutusviis. *In vitro* katses näidati, et metabolism inimese maksas on väga aeglane ja metaboliite leitakse ainult väga väikestes kogustes. Uuringus, mille käigus manustati patsientidele suukaudselt radiomärgistusega prukalopriidi, leiti uriinist ja roojast seitsme metaboliidi väikseid koguseid. Koguseliselt tähtsaim eritistes sisalduv metaboliit R107504 moodustas uriinis ja väljaheites vastavalt 3,2% ja 3,1% manustatud annusest. Teised uriinis ja väljaheites tuvastatud ja määratud metaboliidid olid R084536 (moodustus N-dealküülimise teel), mis moodustas 3% annusest, ning hüdroksüülimise (3% annusest) ja N-oksüdatsiooni saadused (2% annusest). Muutumatu toimeaine moodustas ligikaudu 92–94% üldisest plasmast leitud radioaktiivsusest. R107504, R084536 ja R104065 (moodustused O-demetüülimise teel) olid vähetahtsad metaboliidid, mida leidis vereplasmas.

Eritumine

Suur osa toimeainest eritatakse muutumatul kujul (60–65% manustatud annusest eritub uriini ja ligikaudu 5% roojaga). Muutumatu prukalopriidi eritumine neerude kaudu koosneb nii passiivsest filtratsioonist kui ka aktiivsest sekretsioonist. Prukalopriidi keskmine plasmakliirens on 317 ml/min. Selle lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu üks ööpäev. Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse kolme kuni nelja päeva jooksul. Kui prukalopriidi manustatakse annuses 2 mg üks kord ööpäevas, kõiguvad tasakaaluseisundi madalamad ja kõrgemad plasmakontsentratsioonid vastavalt vahemikus 2,5 ja 7 ng/ml. Manustamisel üks kord ööpäevas jääb kuhjumise suhe vahemikku 1,9...2,3. Terapeutiliste annuste ja ka nendest suuremate annuste puhul (testitud kuni 20 mg) on prukalopriidi farmakokineetika annusega proportsionaalne. Pikaajalise ravi puhul on üks kord ööpäevas manustatava prukalopriidi kineetika ajast sõltumatu.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et prukalopriidi näiv üldine kliirens korreleerus kreatiniini kliirensiga, kuid vanus, kehakaal, sugu või rass ei avaldanud sellele mingit toimet.

Eakad patsiendid

Pärast 1 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas olid prukalopriidi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC eakatel patsientidel 26...28% võrra kõrgemad kui noortel täiskasvanutel. See ilming võib olla seotud neerufunktsiooni nõrgenemisega eakate patsientide hulgas.

Neerukahjustus

Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega olid prukalopriidi plasmakontsentratsioonid pärast ühekordse 2 mg annuse manustamist kerge (Cl_{CR} 50...79 ml/min) ja mõõduka (Cl_{CR} 25...49 ml/min) neerukahjustusega patsientidel keskmiselt vastavalt 25% ja 51% võrra

kõrgemad. Raske neerukahjustusega patsientidel ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) olid plasmakontsentratsioonid 2,3 korda kõrgemad kui tervetel patsientidel (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Mitterenaalne eliminatsioon moodustab üldisest eliminatsioonist ligikaudu 35%. Väikeses farmakokineetilises uuringus olid mõõduka kuni raske maksafunktsiooniga patsientidel prukalopriidi AUC ja C_{max} keskmiselt 10–20% suuremad kui tervetel uuringus osalejatel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mitmetes farmakoloogilise ohutuse uuringutes, kus eriline rõhk oli kardiovaskulaarsete parameetrite hindamisel, ei näidatud hemodünaamika ega EKG-st lähtuvate parameetrite (korrigeeritud QT-intervalli) märkimisväärsed muutusi, v.a mõõdukas südame löögisageduse suurenemine ja vererõhu tõus, mida täheldati anesteseeritud sigadel pärast ravimi intravenoosset manustamist. Vererõhu tõus tuvastati ka teadvusel olevatel koertel pärast ravimi intravenoosset boolussüstet, kuid seda ei täheldatud anesteseeritud koertel või pärast ravimi suukaudset manustamist koertele annustes, millega saavutati sarnane sisaldus plasmas. Subkutaanse toksilisuse uuringus vastsündinud/noorte rottidega vanuses 7...55 päeva, oli kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse tase 10 mg/kg päevas. $AUC_{0-24 h}$ kontsentratsiooni suhtarvud kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse tasemel võrreldes inimeste ravis kasutatavate tasemetega (annuses ligikaudu 0,04 mg/kg ööpäevas) olid vahemikus 21–71, mis annab kliinilisele annusele piisava ohutusvaru.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin
Titaandioksiid (E171)
Makrogool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaal-blisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium / alumiinium perforatsioon üheksikannuse blisterpakendid (millele on märgitud kalendripäevad), mis sisaldavad 7 tabletti. Iga pakend sisaldab 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 või 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa
medinfoEMA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Resolor 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg prukalopriidi (suktsinaadina).

Teadaolevat toimet omavad abiained: iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 156,75 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on tähistus "PRU 2".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Resolor on näidustatud kroonilise kõhukinnisuse sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel, kellele lahtistid ei avalda piisavat toimet.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanutele: 2 mg üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma, ükskõik millal päeva jooksul.

Prukalopriidi spetsiifilise toimemehhanismi tõttu (propulsiivse mootorika stimuleerimine) ei ole tõenäoline, et 2 mg ööpäevasest annusest suurem annus muudaks ravimi toime tõhusamaks.

Kui prukalopriidi manustamine üks kord ööpäevas ei ole nelja nädala jooksul tulemusi andnud, tuleb patsient läbi vaadata ja ravi jätkamise kasulikkust uuesti hinnata.

Prukalopriidi tõhusust on kinnitatud topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes, mis kestsid kuni kolm kuud. Efektiivsuse püsimist kauem kui kolm kuud ei ole platsebo-kontrolliga uuringutega tõestatud (vt lõik 5.1). Pikaajalise ravi korral tuleb ravi kasulikkust korrapärase ajavahemike järel uuesti hinnata.

Eirirühmad

Eakad patsiendid (>65-aastased): algannus on 1 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2); vajaduse korral võib annust suurendada kuni 2 mg-ni üks kord ööpäevas.

Neerukahjustusega patsiendid: raske neerukahjustusega patsientide (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <30 ml/min/1,73 m²) soovitatav annus on 1 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide puhul ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustusega patsiendid: raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh' klass C) alustavad annusega 1 mg üks kord ööpäevas, mida võib vajaduse korral suurendada 2 mg-ni efektiivsuse suurendamiseks ning kui 1 mg annust hästi talutakse (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed: Resolori ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta (vt lõik 5.1).

Manustamisviis Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Neerukahjustus, mille puhul on vajalik dialüüsravi.
- Sooleseina struktuuralsest või funktsionaalsest häirest tingitud soole perforatsioon või obstruktsioon, obstruktiivne iileus, seedekulgla rasked põletikulised seisundid, nagu Crohni tõbi ja haavandiline koliit ning toksiline megakoolon/megarektum.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Prukalopriid eritub organismist peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annus 1 mg (vt lõik 4.2).

Resolori määramisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass C) peab olema ettevaatlik, sest raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid (vt lõik 4.2).

Resolori kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta raske ja kliiniliselt ebastabiilse kaasuva haigusega patsientidel on vähe informatsiooni (nt südame-veresoonkonna- või kopsuhaigus, neuroloogilised või psühhiaatrilised häired, kasvaja või AIDS ja teised endokriinsüsteemi häired). Resolori määramisel selliste haigusseisunditega patsientidele tuleb olla ettevaatlik, eriti selle kasutamisel patsientidel, kelle anamneesis esinevad arütmiaid või südame isheemiatõbi.

Raske kõhulahtisuse korral võib nõrgeneda suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toime ja suukaudse rasestumisvastase vahendi toime võimaliku puudumise ärahoidmiseks soovitatakse kasutada täiendavat barjäärimeetodit (vt suukaudse rasestumisvastase vahendi infolehte).

Tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada..

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Prukalopriidil on farmakokineetiliste koostoimete tekkeks nõrk potentsiaal. See eritub ulatuslikult muutumatul kujul uriiniga (ligikaudu 60% annusest) ja *in vitro* metabolism on väga aeglane.

Prukalopriid ei inhibeerinud spetsiifilisi CYP450 aktiivsusi inimese maksa mikrosoomide *in vitro* uuringutes terapeutiliselt asjakohastes kontsentratsioonides.

Kuigi prukalopriid võib olla nõrk P-glükoproteiini (P-gp) substraat, ei ole see kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides P-gp inhibiitor.

Prukalopriidi toime teiste ravimite farmakokineetikale

Prukalopriidi samaaegsel manustamisel täheldati erütromütsiini plasmakontsentratsioonide tõusu 30% võrra. Selle koostoime mehhanism ei ole teada.

Prukalopriid ei mõjuta varfariini, digoksiini, alkoholi, paroksetiini ega suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral.

Teiste ravimite toime prukalopriidi farmakokineetikale

Ketokonasool (200 mg kaks korda ööpäevas), mis on CYP3A4 ja P-gp tugev inhibiitor, suurendas prukalopriidi süsteemset ekspositsiooni ligikaudu 40% võrra. See toime on liialt väike, et olla

kliiniliselt oluline. Sellise ulatusega koostoimeid võib eeldada ka teiste tugevate P-gp inhibiitorite (nagu verapamiili, tsüklosporiin A ja kinidiini) kasutamisel.

Probenetsiidi, tsimetidiini, erütromütsiini ja paroksetiini terapeutilised annused prukalopriidi farmakokineetikat ei mõjutanud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal prukalopriidiga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Prukalopriidi kasutamise kohta rasedatel naistel on vähe andmeid. Kliiniliste uuringute käigus on täheldatud iseeneslikke aborte, kuid nende puhul esinesid ka teised riskitegurid ja seos prukalopriidi kasutamisega ei ole teada. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsele toksilisusele (sealhulgas rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule) (vt lõik 5.3). Resolori ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Inimuuring on näidanud, et prukalopriid eritub rinnapiima. Resolori terapeutiliste annuste kasutamisel tõenäoline, et see mõjutab rinnapiima saavaid vastsündinuid/imikuid. Inimeste kohta käivate andmete puudumise tõttu naistel, kes Resolori võtmise ajal imetavad aktiivselt, tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada ravi Resoloriga, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita ravimi mõju isaste ega emaste loomade viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Resoloril võib olla kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, sest kliinilistes uuringutes on täheldatud peeringlust ja väsimust, eelkõige esimesel ravipäeval (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

17 topeltpimeda platseebo-kontrolliga uuringu koondanalüüsi kohaselt manustati Resolori suukaudselt ligikaudu 3300 kroonilise kõhukinnisusega patsiendile. Neist rohkem kui 1500 patsienti said Resolori soovitatavas annuses 2 mg ööpäevas, ligikaudu 1360 patsienti said ööpäevas aga 4 mg prukalopriidi. Resolor 2 mg kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid peavalu (17,8%) ja seedetrakti sümptomid (kõhuvalu (13,7%), iiveldus (13,7%) ja kõhulahtisus (12,0%)). Kõrvaltoimed tekivad peamiselt ravi alguses ja kaovad ravi jätkamisel tavaliselt paari päevaga. Muid kõrvaltoimeid on täheldatud harvem. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Kõrvaltoimete tabel

Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati 2 mg soovitatava annuse kasutamisel järgnevaid kõrvaltoimeid, mille esinemissagedused jaotusid järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissageduste arvutamisel on lähtutud 17 platseebokontrolliga topeltpimeda kliinilise uuringu koondanalüüsist.

Tabel 1. Resolori kasutamise seotud kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	isutus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	peavalu
	Sage	pearinglus
	Aeg-ajalt	Värinad, migreen
Südame häired	Aeg-ajalt	südamepekslemine
Kõrva ja labürindi häired	Aeg-ajalt	vertiigo
Seedetrakti häired	Väga sage	iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu
	Sage	oksendamine, düspepsia, kõhupuhitus, ebanormaalsed soolehäälid
	Aeg-ajalt	rektaalne verejooks
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	pollakisuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	väsimus
	Aeg-ajalt	palavik, halb enesetunne

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pärast esimest ravipäeva oli kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus ravi ajal Resoloriga sarnane platseebo kasutamisel täheldatuga (esinemissageduste erinevus prukalopriidravi rühmas ja platseeborühmas mitte rohkem kui 1%), v.a iiveldus ja kõhulahtisus, mida esines siiski sagedamini ravi ajal Resoloriga, kuid see erinevus oli nüüd väiksem (esinemissageduste erinevus Resolori rühmas ja platseeborühmas vastavalt 1,3% ja 3,4%).

Südamepekslemist täheldati 0,7% patsientidest, kes said platseebot, 0,9% patsientidest, kes said prukalopriidi annuses 1 mg, 0,9% patsientidest, kes said prukalopriidi annuses 2 mg, ja 1,9% patsientidest, kes said prukalopriidi annuses 4 mg. Enamik patsientidest jätkas prukalopriidi kasutamist. Nagu iga uue sümptomi puhul, peavad patsiendid südamepekslemise uue ilmnemise korral arstiga nõu pidama.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete vabatahtlike uuringutes taluti prukalopriidi hästi ka siis, kui ravimi annust suurendati 20 mg-ni üks kord ööpäevas (10-kordne soovitatav annus). Üleannustamine võib põhjustada sümptomeid, mis on tingitud prukalopriidi teadaolevate farmakodünaamiliste toimete liigsest avaldumisest, sh peavalu, iiveldus ja kõhulahtisus. Resolori üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi. Kui esineb üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta toetavaid meetmeid. Kõhulahtisusest või oksendamisest tingitud ülemäärase vedelikukaotuse tõttu võib olla vajalik elektrolüütide tasakaalu korrigeerimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: muud kõhukinnisuse vastased ravimid, ATC-kood: A06AX05.

Toimemehhanism

Prukalopriid on seedekulglale silelihaste liikumist mõjutav dihidrobensofuraankarboksamiid. Prukalopriid on selektiivne, suure afiinsusega serotoniini (5-HT₄) retseptori agonist, mis seletab selle prokineetilist toimet seedekulglale silelihaste liikumisele. *In vitro* katsetes leiti, et afiinsus teiste retseptorite suhtes avaldub alles selliste kontsentratsioonide kasutamisel, mis ületavad vähemalt 150-kordselt kontsentratsiooni, mille puhul täheldati afiinsust 5-HT₄ retseptori suhtes. Rottidel indutseeris prukalopriid *in vivo* annustes üle 5 mg/kg (30...70 korda või rohkem suurem kui kliiniline ekspositsioon) hüperprolaktineemiat, mis oli tingitud antagonistlikust toimest D2 retseptorile.

Koertel mõjutab prukalopriid käärsoole motoorikat serotoniini 5-HT₄ retseptorite stimuleerimise kaudu: see stimuleerib käärsoole proksimaalse osa motoorikat, suurendab mao ja kaksteistsõrmiksoole motoorikat ja kiirendab mao hilinevad tühjendamist. Lisaks indutseerib prukalopriid suuri migreeruvaid kontraktsioone. Need on inimestel võrdväärsed käärsoole suurte liigutustega ja tagavad defekatsiooniks vajaliku tõukejõu. Koertel reageerisid täheldatud seedekulglale toimed blokeerimisele selektiivsete 5-HT₄ retseptori antagonistidega, mis näitab, et täheldatud toimed on tingitud selektiivsest toimest 5-HT₄ retseptoritele.

Neid prukalopriidi farmakodünaamilisi toimeid kinnitati kroonilise kõhukinnisusega inimuuringu osalejatel, kasutades manomeetria avatud, randomiseeritud, lugejatele pimendatud ristuvuuringus, millega uuriti prukalopriidi 2 mg ja osmootse lahtisti toimet jämesoole motiilsusele, mida määratakse jämesoole suure amplituudiga edasikanduvate kokkutõmmete arvu järgi (nimetatakse ka suurteks migreeruvateks kontraktsioonideks). Võrreldes kõhukinnisuse osmootse toimega raviga suurendas prokineetiline stimulatsioon prukalopriidiga jämesoole motiilsust, mida mõõdetakse suure amplituudiga edasikanduvate kokkutõmmete arvu järgi esimese 12 tunni jooksul pärast uuritava ravimi võtmist. Selle toimemehhanismi kliinilist olulisust ega sellest saadavat kasu võrreldes teiste lahtistitega ei ole uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud

Resolori tõhusust määراتi kroonilise kõhukinnisusega patsientide kolmes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas 12-nädalases platseebokontrolliga uuringus (Resolori rühmas oli patsientide arv n=1279, nendest 1124 olid naised ja 155 mehed). Kõigis kolmes uuringus hinnati Resolori 2 mg ja 4 mg annuseid manustatuna üks kord ööpäevas. Tõhususe esmane tulemusnäitaja oli uuringus osalejate osakaal (%), kelle soolte motoorika normaliseerus. Selle all mõisteti keskmiselt kolme või enam spontaanset ja täielikku defekatsiooni (*spontaneous, complete bowel movements, SCBM*) nädalas 12 nädala jooksul.

Naispatsientidest, kelle seisundit lahtistid piisavalt ei leevenda ja keda raviti soovitud annusega 2 mg Resolori (n=458), saavutasid keskmiselt ≥ 3 spontaanset täielikku soole tühjenemist nädalas 31% (4. nädalal) ja 24,7% (12. nädalal) võrreldes 8,6%-ga (4. nädalal) ja 9,2%-ga (12. nädalal) platseebokasutamisel. Kliiniliselt oluline paranemine ≥ 1 spontaanset täieliku soole tühjenemise võrra nädalas, mis oli kõige tähtsam teisene efektiivsuse tulemusnäitaja, saavutati 2 mg Resoloriga ravimisel 51%-l (4. nädalal) ja 44,2%-l (12. nädalal) võrreldes 21,7%-ga (4. nädalal) ja 22,6%-ga (12. nädalal) platseebot kasutanud patsientidest.

Resolori toime spontaansele soole tühjenemisele osutus ka statistiliselt platseebost paremaks patsientide puhul, kellel spontaansete sooletühjenemiste arv suurenes 12-nädalase ravi jooksul ≥ 1 võrra nädalas. 12. nädalal suurenes 68,3% patsientidest, keda raviti 2 mg Resoloriga, spontaansete sooletühjenemiste arv keskmiselt ≥ 1 võrra nädalas võrreldes 37,0%-ga platseebot kasutanud patsientidest ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga).

Kõigis kolmes uuringus parandas ravi Resoloriga märkimisväärselt ka valideeritud ja haigusspetsiifilist sümptomite parameetrite kogumit (PAC-SYM), sh kõhupiirkonnaga (paisumine, ebamugavustunne, valud ja krampid), väljaheidetega (soole puudulik tühjenemine, valehäired, pingutamine, liigne kõvadus, liigne väiksus) ja pärasoolega (soole tühjenemise valulikkus, kõrvetustunne, veritsemine/rebendid) seotud sümptomeid, mida määrati 4. nädalal ja 12. nädalal.

4. nädalal oli Resolori 2 mg annusega ravitud patsientide osakaal, kellel tekkis algtasemega võrreldes PAC-SYM kõhupiirkonna, väljaheidete ja pärasoolega seotud alamskaaladel paranemine ≥ 1 võrra nädalas, vastavalt 41,3%, 41,6% ja 31,3% võrreldes 26,9%, 24,4% ja 22,9%-ga platseebot saanud patsientidest. Sarnaseid tulemusi täheldati ka 12. nädalal: vastavalt 43,4%, 42,9% ja 31,7% Resolori 2 mg annusega ravitud patsientidest võrreldes 26,9%, 27,2% ja 23,4%-ga platseebot kasutanud patsientidest ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga).

4. nädala ja 12. nädala hindamispunktides täheldati ka märkimisväärset kasulikku toimet mitmetele elukvaliteedi hindamise parameetritele, nagu rahulolu raviga ja soolte tööga, füüsiline ja psühhosotsiaalne ebamugavus ning probleemid ja mured. 4. nädalal oli patsientide osakaal, kellel tekkis kõhukinnisuse patsiendipoolse hindamise elukvaliteediga rahulolu alamskaala (PAC QOL) järgi algtasemega võrreldes paranemine ≥ 1 võrra nädalas, Resolori 2 mg annusega ravitud patsientidel 47,7% võrreldes 20,2%-ga platseebot kasutanud patsientidest. Sarnaseid tulemusi täheldati ka 12. nädalal: 46,9% Resolori 2 mg annusega ravitud patsientidel võrreldes 19,0%-ga platseebot kasutanud patsientidest ($p < 0,001$ võrreldes platseeboga).

Peale selle hinnati Resolori efektiivsust, ohutust ja talutavust kroonilise kõhukinnisusega meespatsientidel 12-nädalases mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrolliga uuringus (N=370). Uuringu põhitulemusnäitaja vastas eesmärgile: Resolori rühmas oli uuringus osalejatel, kellel oli keskmiselt ≥ 3 spontaanset täielikku sooletühjendamist nädalas, 12-nädalase topeltpimeda raviperioodi jooksul statistiliselt oluliselt suurem osakaal (37,9%) võrreldes platseeborühma uuringus osalejatega (17,7%) ($p < 0,0001$). Resolori ohutusprofiil vastas naispatsientidel täheldatud profiilile.

Pikaajaline uuring

Resolori ohutust ja efektiivsust kroonilise kõhukinnisusega patsientidel (vanuses 18 aastat või vanemad) hinnati 24-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud, topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus (N=361). Patsientide osakaal, kellel oli 24-nädalases topeltpimedas ravifaasis nädalas keskmiselt ≥ 3 spontaanset täielikku sooletühjendamist, ei olnud prukalopriidi (25,1%) ja platseebo (20,7%) ravirühmas statistiliselt erinev ($p=0,367$). Nädala keskmise sageduse ≥ 3 spontaanset täielikku sooletühjendamist erinevus ravirühmade vahel ei olnud 1. kuni 12. nädalal statistiliselt oluline, mis ei ole kooskõlas viie teise mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimeda, 12-nädalase platseebo-kontrolliga uuringuga, millega tõestati ravimi efektiivsust täiskasvanud patsientidel selles ajapunktis. Seetõttu loetakse seda uuringut efektiivsuse osas väheveenvaks. Samas toetavad kokkuvõtlikud andmed, mis hõlmavad ka teisi topeltpimeda platseebo-kontrolliga 12-nädalasi uuringuid, Resolori efektiivsust. Resolori ohutusprofiil selles 24-nädalases uuringus vastas eelmistes, 12-nädalaste uuringutes täheldatud profiilile.

On ka näidatud, et Resolor ei põhjusta taastekkimist ega tekita sõltuvust.

Põhjalik QT-intervalli uuring

Et hinnata prukalopriidi terapeutiliste (2 mg) ja suuremate annuste (10 mg) mõju QT-intervallile, viidi läbi põhjalik QT-intervalli uuring, mille käigus võrreldi Resolori toimeid platseebo ja positiivse kontrolli kriteeriumitega. Selles uuringus ei näidatud keskmistes QT-intervalli määramistes ja võõrväärtuste analüüsis märkimisväärset erinevust kummagi Resolori annuse ja platseebo vahel. See kinnitas kahe platseebokontrolliga QT-intervalli uuringu tulemusi. Topeltpimedates kliinilistes uuringutes oli QT-intervalliga seotud kõrvaltoimete ja ventrikulaarsete arütmiate esinemissagedus vähene ning võrreldav platseebo kasutamisel täheldatuga.

Lapsed

Resolori efektiivsust ja ohutust funktsionaalse kõhukinnisusega lastel (vanuses 6 kuust kuni 18 aastani) hinnati 8-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (N=213), millele järgnes 16 nädalat kestnud avatud, võrdlusravimiga (polüetüleenglükool 4000) kontrollitud uuring, kuni 24 nädalat (N=197). Manustatud algannus oli 0,04 mg/kg päevas, mida tiitriti lastel kehakaaluga ≤ 50 kg vahemikus 0,02 kuni 0,06 mg/kg päevas (maksimaalselt 2 milligrammini päevas) ja manustati Resolori suukaudse lahuse või sellele vastava platseebona. Lastele kehakaaluga > 50 kg manustati 2 mg päevas Resolori tablette või neile vastavat platseebot.

Ravivastust määratleti keskmiselt ≥ 3 spontaanse sooletühjenemisena nädalas ja keskmiselt ≤ 1 roojapidamatuse episoodina 2 nädala jooksul. Uuringu tulemused ei näidanud Resolori efektiivsuse erinevusi võrreldes platseeboga, ravivastused olid vastavalt 17% ja 17,8% ($P=0,9002$). Resolor oli üldjuhul hästi talutav. Vähemalt ühe ravi ajal tekkinud kõrvaltoimega uuringus osalejate osakaal oli Resolori ravirühmas (69,8%) ja platseebo ravirühmas sarnane (60,7%). Resolori ohutusprofiil lastel oli üldiselt sama kui täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Prukalopriid imendub kiiresti; pärast ühekordse 2 mg annuse suukaudset manustamist tervetel isikutel saabus $C_{\max}$ 2...3 tunni jooksul. Absoluutne suukaudne biosaadavus on $>90\%$. Samaaegne toidu tarbimine ei mõjuta suukaudselt manustatava prukalopriidi biosaadavust.

Jaotumine

Prukalopriid jaotub ulatuslikult kudedesse ja selle jaotusruumala on tasakaaluseisundis (V_{dss}) 567 liitrit. Prukalopriid seondub plasmavalkudega ligikaudu 30% ulatuses.

Biotransformatsioon

Metaboliseerumine ei ole prukalopriidi peamine väljutusviis. *In vitro* katses näidati, et metabolism inimese maksas on väga aeglane ja metaboliite leitakse ainult väga väikestes kogustes. Uuringus, mille käigus manustati patsientidele suukaudselt radiomärgistusega prukalopriidi, leiti uriinist ja roojast seitsme metaboliidi väikseid koguseid. Koguseliselt tähtsaim eritistes sisaldunud metaboliit R107504 moodustas uriinis ja väljaheites vastavalt 3,2% ja 3,1% manustatud annusest. Teised uriinis ja väljaheites tuvastatud ja kvantifitseeritud metaboliidid olid R084536 (moodustus N-dealküülimise teel), mis moodustas 3% annusest, ning hüdroksüülimise (3% annusest) ja N-oksüdatsiooni saadused (2% annusest). Muutumatu toimeaine moodustas ligikaudu 92–94% üldisest plasmast leitud radioaktiivsusest. R107504, R084536 ja R104065 (moodustusid O-demetüülimise teel) olid vähetähtsad metaboliidid, mida leidis vereplasmas.

Eritumine

Suur osa toimeainest eritatakse muutumatul kujul (60–65% manustatud annusest eritub uriini ja ligikaudu 5% roojaga). Muutumatu prukalopriidi eritumine neerude kaudu koosneb nii passiivsest filtratsioonist kui ka aktiivsest sekretsioonist. Prukalopriidi keskmine plasmakliirens on 317 ml/min. Selle lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu üks ööpäev. Tasakaalukontsentratsioonid saavutatakse kolme kuni nelja päeva jooksul. Kui prukalopriidi manustatakse annuses 2 mg üks kord ööpäevas, kõiguvad tasakaaluseisundi madalamad ja kõrgemad plasmakontsentratsioonid vastavalt vahemikus 2,5 ja 7 ng/ml. Manustamisel üks kord ööpäevas jääb kuhjumise suhe vahemikku 1,9...2,3. Terapeutiliste annuste ja ka nendest suuremate annuste puhul (testitud kuni 20 mg) on prukalopriidi farmakokineetika annusega proportsionaalne. Pikaajalise ravi puhul on üks kord ööpäevas manustatava prukalopriidi kineetika ajast sõltumatu.

Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et prukalopriidi näiv üldine kliirens korreleerus kreatiniini kliirensiga, kuid vanus, kehakaal, sugu või rass ei avaldanud sellele mingit toimet.

Eakad patsiendid

Pärast 1 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas olid prukalopriidi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC eakatel patsientidel 26...28% võrra kõrgemad kui noortel täiskasvanutel. See ilming võib olla seotud neerufunktsiooni nõrgenemisega eakate patsientide hulgas.

Neerukahjustus

Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega olid prukalopriidi plasmakontsentratsioonid pärast ühekordse 2 mg annuse manustamist kerge (Cl_{CR} 50...79 ml/min) ja mõõduka

(Cl_{CR} 25...49 ml/min) neerukahjustusega patsientidel keskmiselt vastavalt 25% ja 51% võrra kõrgemad. Raske neerukahjustusega patsientidel (Cl_{CR} ≤24 ml/min) olid plasmakontsentratsioonid 2,3 korda kõrgemad kui tervetel patsientidel (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Mitterenaalne eliminatsioon moodustab üldisest eliminatsioonist ligikaudu 35%. Väikeses farmakokineetilises uuringus olid mõõduka kuni raske maksafunktsiooniga patsientidel prukalopriidi AUC ja C_{max} keskmiselt 10–20% suuremad kui tervetel uuringus osalejatel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mitmetes farmakoloogilise ohutuse uuringutes, kus eriline rõhk oli kardiovaskulaarsete parameetrite hindamisel, ei näidatud hemodünaamika ega EKG-st lähtuvate parameetrite (korrigeeritud QT-intervalli) märkimisväärsed muutusi, v.a mõõdukas südame löögisageduse suurenemine ja vererõhu tõus, mida täheldati anesteseeritud sigadel pärast ravimi intravenoosset manustamist. Vererõhu tõus tuvastati ka teadvusel olevatel koertel pärast ravimi intravenoosset boolussüstet, kuid seda ei täheldatud anesteseeritud koertel või pärast ravimi suukaudset manustamist koertele annustes, millega saavutati sarnane sisaldus plasmas. Subkutaanse toksilisuse uuringus vastündinud/noorte rottidega vanuses 7...55 päeva, oli kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse tase 10 mg/kg päevas. AUC_{0–24 h} kontsentratsiooni suhtarvud kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse tasemel võrreldes inimlaste ravis kasutatavate tasemetega (annuses ligikaudu 0,04 mg/kg ööpäevas) olid vahemikus 21–71, mis annab kliinilisele annusele piisava ohutusvaru.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalne tselluloos
Kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Triatsetiin
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaal-blisterpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium perforeeritud üksikannuse blisterpakendid (millele on märgitud kalendripäevad), mis sisaldavad 7 tabletti. Iga pakend sisaldab 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 või 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa
medinfoEMA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada kord aastas kuni müügiloa uuendamiseni.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Resolor 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid
prukalopriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg prukalopriidi (suktsinaadina)

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaal-blisterpakendis, hoida niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Resolor 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Resolor 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
prukalopriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg prukalopriidi (suktsinaadina)

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaal-blisterpakendis, hoida niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Resolor 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Resolor 1 mg tabletid
prukalopriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

E T K N R L P

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Resolor 2 mg tabletid
prukalopriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

E T K N R L P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Resolor 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Resolor 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid prukalopriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Resolor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Resolori võtmist
3. Kuidas Resolori võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Resolori säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Resolor ja milleks seda kasutatakse

Resolor sisaldab toimeainena prukalopriidi.

Resolor kuulub soole liikuvust suurendavate (seedekulglä silelihaste liikumist mõjutavate) ravimite rühma. See toimib sooleseinas asuvatele lihastele ja aitab seega soolel oma normaalset funktsiooni taastada. Resolori soovatakse kasutada kroonilise kõhukinnisuse raviks täiskasvanutel, kellele lahtistid ei avalda piisavat toimet.

Mitte kasutada alla 18 aastastel lastel ja noorukitel.

2. Mida on vaja teada enne Resolori võtmist

Ärge võtke Resolori:

- kui olete prukalopriidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui saate neeru dialüüsravi;
- kui kannate sooleseina perforatsiooni või obstruktsiooni, seedekulglä raskete põletikuliste seisundite (nagu Crohni tõbi, haavandiline koliit või toksiline megakoolon/megarektum) all.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Resolori võtmist pidage nõu oma arstiga.

Eriline ettevaatus on vajalik Resoloriga ja õelge seda oma arstile, kui te:

- kannate raske neeruhaiguse all;
- kannate raske maksahaiguse all;
- olete hetkel arsti jälgimise all tõsise terviseprobleemi, näiteks kopsu- või südamehaiguse, närvisüsteemi või vaimse tervise häirete, vähi, AIDSi või hormonaalsete häirete tõttu.

Kui teil on raske kõhulahtisus, võib suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide toime nõrgeneda ja soovatakse kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit. Vaadake juhiseid oma kasutatava suukaudse rasestumisvastase preparaadi infolehel.

Muud ravimid ja Resolor

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Resolor koos toidu ja joogiga

Resolori võib võtta mis tahes ajal päeva jooksul koos toidu ja joogiga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Resolori ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

- Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.
- Raseduse vältimiseks kasutage Resolori võtmise ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Kui rasestute Resolor-ravi ajal, öelge seda arstile.

Kui te imetate last, võib prukalopriid erituda rinnapiima. Resolor-ravi ajal ei ole imetamine soovitatav. Pidage selle üle nõu oma arstiga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Resolor ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Samas võib Resolor mõnikord põhjustada peapööritust ja väsimust (eelkõige esimesel ravipäeval) ja see võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Resolor sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist pidama nõu oma arstiga.

3. Kuidas Resolori võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu selles infolehes on kirjeldatud ja nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võtke Resolori iga päev, nii kaua, kui arst seda teile määranud on.

Pärast esimest 4 ravinädalat (ja korrapäraste ajavahemike järel ka pärast seda) võib teie arst soovida teie seisundit ja ravist saadavat kasu uuesti hinnata.

Enamikule patsientidele on Resolori tavaannus üks 2 mg tablett üks kord ööpäevas.

Üle 65-aastaste või raske maksahaigusega patsientide algannus on üks 1 mg tablett üks kord ööpäevas. Seda annust võib teie arst vajaduse korral suurendada 2 mg-ni üks kord ööpäevas.

Teie arst võib teile soovitada väiksemat annust (üks 1 mg tablett ööpäevas), kui teil on raske neeruhaigus.

Soovitatust suurema annuse võtmine ei suurenda ravimi kasulikkust.

Resolor on mõeldud kasutamiseks ainult täiskasvanutel ning seda ei tohi võtta alla 18-aastased lapsed ja noorukid.

Kui te võtate Resolori rohkem kui ette nähtud

On oluline järgida arsti määratud annust. Kui te olete võtnud Resolori rohkem kui ette nähtud, on võimalik, et teil tekivad kõhulahtisus, peavalu ja/või iiveldus. Kõhulahtisuse korral jooge piisavalt vett.

Kui te unustate Resolori võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke lihtsalt oma järgmine annus tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Resolori võtmise

Kui te lõpetate Resolori võtmise, võivad kõhukinnisuse nähud tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimed tekivad peamiselt ravi alguses ja kaovad ravi jätkamisel tavaliselt paari päevaga.

Väga sageli on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st): peavalu, iiveldus, kõhulahtisus ja kõhuvalu.

Sageli on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st): isu vähenemine, pearinglus, oksendamine, seedehäired (düspepsia), kõhupuhitus, ebanormaalsed soolehäired, väsimus.

Aeg-ajalt on täheldatud ka järgmisi kõrvaltoimeid (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st): värinad, südamepekslemine, veritsus pärasoolest, urineerimissageduse suurenemine (pollakisuuria), palavik ja halb enesetunne. Südamepekslemise ilmnemisel teatage sellest oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Resolori säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendil ja pappkarbil pärast märget EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida originaal-blisterpakendis, hoida niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Resolor sisaldab

Toimeaine on prukalopriid.

Üks Resolori 1 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg prukalopriidi (suktsinaadina).

Üks Resolori 2 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg prukalopriidi (suktsinaadina).

Teised koostisosad on:

laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), mikrokristalne tselluloos, kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat, hüpromelloos, triatsetiin, titaandioksiid (E171), makrogool. 2 mg tablett sisaldab ka punast raudoksiidi (E172), kollast raudoksiidi (E172), indigokarmiin-alumiiniumlakki (E132).

Kuidas Resolor välja näeb ja pakendi sisu

Resolori 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged või tuhmvalged ümmargused tabletid, mille ühel küljel on tähistus "PRU 1".

Resolori 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad ümmargused tabletid, mille ühel küljel on tähistus "PRU 2".

Resolor on saadaval alumiiniumist / perforeeritud alumiiniumist ühikannuse blisterpakendis (millele on märgitud kalendripäevad), mis sisaldab 7 tabletti. Iga pakend sisaldab 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 või 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Iirimaa

Tootja

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +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
Tél/Tel: +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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
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
Tél: + 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

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>