

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Resolor 1 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg prukalopridot tartalmaz filmtablettánként (szukcinát formájában).

Ismert hatású segédanyagok: 142,5 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér vagy törtfehér, kerek, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán „PRU 1” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Resolor krónikus székrekedés tüneti kezelésére javallott olyan felnőttek számára, akiknél a hashajtók nem enyhítik megfelelően a tüneteket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek: naponta egyszer 2 mg, étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, bármely napszakban bevéve.

A prukaloprid sajátos hatásmechanizmusa (a propulzív motilitás stimulációja) miatt a napi 2 mg-os adag túllépése várhatóan nem növeli a hatásosságot.

Ha a prukaloprid naponta egyszeri szedése 4 hetes kezelés után nem jár eredménnyel, a beteget ismét meg kell vizsgálni, és a kezelés folytatásának előnyös hatását újra mérlegelni kell.

A prukaloprid hatásosságát legfeljebb 3 hónapig tartó, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban igazolták. Három hónapot meghaladó hatásosságot nem igazoltak placebo-kontrollos vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Hosszan tartó kezelés esetén a kezelés előnyös hatását rendszeres időközönként felül kell vizsgálni.

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 évesnél idősebbek): A kezdő adag naponta egyszer 1 mg (lásd 5.2 pont); az adagot szükség esetén naponta egyszer 2 mg-ra lehet emelni.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: A súlyos vesekárosodásban ($GFR < 30 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegek adagja naponta egyszer 1 mg (lásd 4.3 és 5.2 pont). Enyhe-közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

Májkárosodásban szenvedő betegek: A súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegek kezelését naponta egyszer 1 mg-mal kell kezdeni, amit a hatásosság fokozása érdekében szükség esetén 2 mg-ra lehet emelni, akkor, ha az 1 mg-os dózist jól tolerálja a beteg (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe-közepes májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

Gyermekek és serdülők: A Resolor gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja
Orális alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Dialízist igénylő vesekárosodás.
- A bélfal szerkezeti vagy funkcionális elváltozásából fakadó bélperforáció vagy -elzáródás, obstrukciós ileus, a béltraktus súlyos gyulladásos állapotai, például Crohn-betegség és colitis ulcerosa, valamint toxikus megacolon/megarectum.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A prukaloprid eliminációjának fő útja a vesén keresztül történő kiválasztás (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén 1 mg-os adag javasolt (lásd 4.2 pont).

A Resolor súlyosan beszűkült májműködésű (Child-Pugh C stádium) betegeknek történő felírásakor óvatosan kell eljárni, mivel súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről kevés adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

A Resolor biztonságosságáról és hatásosságáról súlyos és klinikai szempontból instabil kísérőbetegségben (pl. cardiovascularis vagy tüdőbetegség, idegrendszeri vagy pszichiátriai kórképek, daganatos betegség vagy AIDS, illetve egyéb endokrin betegségek) szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Körültekintően kell eljárni, ha a Resolor-t ilyen betegségekben szenvedő betegeknél írják fel, különösen akkor, ha alkalmazása olyan betegeknél történik, akiknek az anamnézisében arrhythmia vagy ischaemiás szív- és érrendszeri betegség szerepel.

Súlyos hasmenés esetén a szájon át alkalmazott fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet, és kiegészítő fogamzásgátló módszert javasolt alkalmazni a szájon át alkalmazott fogamzásgátló lehetséges hatástalanságának megelőzésére (lásd a szájon át alkalmazott fogamzásgátló felírására vonatkozó információkat).

A Resolor tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A prukaloprid alacsony farmakokinetikai interakciós potenciállal bír. Nagy része változatlan formában ürül a vizelettel (az adag körülbelül 60%-a), az *in vitro* metabolizmus pedig nagyon lassú.

Humán máj mikroszómákon terápiás szempontból releváns koncentrációkkal végzett *in vitro* vizsgálatokban a prukaloprid nem gátolta a specifikus CYP450-enzimek működését.

Ugyan lehet, hogy a prukaloprid gyenge P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát, ám a klinikai szempontból mérvadó koncentrációk mellett nem gátolja a P-gp-t.

A prukaloprid egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatásai

A prukaloprid egyidejű alkalmazásakor az eritromicin plazmaszintjének 30%-os emelkedését észlelték. Ennek az interakciónak a mechanizmusa nem tisztázott.

A prukaloprid a warfarin, a digoxin, az alkohol, a paroxetin és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára nem gyakorol klinikailag jelentős hatásokat.

Egyéb gyógyszereknek a prukaloprid farmakokinetikájára gyakorolt hatásai

A CYP3A4 és a P-gp erős inhibitorai közé tartozó ketokonazol (naponta kétszer 200 mg adagban) körülbelül 40%-kal növelte a prukaloprid szisztémás expozícióját. Ez a hatás túl kicsi ahhoz, hogy klinikai szempontból jelentős legyen. A ketokonazalnál megfigyelthez hasonló nagyságrendű kölcsönhatásokra lehet számítani a P-gp egyéb erős inhibitorai – például a verapamil, a ciklosporin A és a kinidin – esetén is.

A probenecid, a cimetidin, az eritromicin és a paroxetin terápiás adagjai nem befolyásolták a prukaloprid farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korban levő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a prukalopriddal végzett kezelés alatt.

Terhesség

A prukaloprid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Klinikai vizsgálatokban spontán vetéléses eseteket figyeltek meg, ám ezek kapcsolata a prukalopriddal más kockázati tényezők megléte miatt nem ismert. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás (beleértve a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés) tekintetében (lásd 5.3 pont). A Resolor alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Egy embereken végzett vizsgálat kimutatta, hogy a prukaloprid kiválasztódik az anyatejbe. A Resolor terápiás adagjai mellett a szoptatott újszülöttre/csecsemőre nézve semmilyen hatás nem várható. Humán adatok hiányában a Resolor alkalmazó, aktívan szoptató nőknél el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az állatokon végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy Resolor nincs hatással a férfiak vagy nők fertilitására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Resolor kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel klinikai vizsgálatok során szédülést és fáradtságot figyeltek meg, amely különösen a kezelés első napján jelentkezett (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

17 kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat integrált elemzését végezték, amelyek során a vizsgálatokban körülbelül 3300, krónikus székrekedésben szenvedő betegnek adtak Resolor-t szájon át. E betegek közül több, mint 1500 beteg kapta a Resolor-t a napi 2 mg-os ajánlott adagban, míg körülbelül 1360 beteget napi 4 mg prukalopriddal kezeltek. A Resolor 2 mg terápiával kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás (17,8%) és gastrointestinalis tünetek (hasi fájdalom (13,7%), émelygés (13,7%) és a hasmenés (12,0%)) volt. A mellékhatások túlnyomórészt a kezelés elején jelentkeznek, és a kezelés folytatása mellett rendszerint néhány napon belül elmúlnak. Más mellékhatásokról esetenként számoltak be. A mellékhatások zömének intenzitása az enyhétől a közepesig terjedt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az ajánlott, 2 mg-os adag mellett az alábbi mellékhatásokat jelentették, a következő előfordulási gyakoriság szerinti besorolás alapján: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok a 17 kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat integrált elemzése alapján kerültek kiszámításra.

1.táblázat: A Resolor-ral kapcsolatos gyógyszer mellékhatások		
Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Gyógyszer mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Étvágytalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
	Nem gyakori	Tremor, migrén
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Palpitatio
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés, diarrhoea, hasi fájdalom
	Gyakori	Hányás, dyspepsia, flatulencia, kóros bélhangok
	Nem gyakori	Rectalis vérzés
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Pollakisuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
	Nem gyakori	Láz, rossz közérzet

Válogatott mellékhatások leírása

A kezelés első napja után a leggyakoribb mellékhatásokról a Resolor-ral és a placebóval végzett kezelés során hasonló gyakoriságokkal számoltak be (a prukaloprid és a placebo között az előfordulásban legfeljebb 1% volt a különbség), kivéve az émelygést és hasmenést, amely a Resolor-terápia során továbbra is gyakrabban, bár kevésbé erősen fordult elő (az előfordulási gyakoriságok különbsége Resolor és placebo esetén 1,3% [émelygés], illetve 3,4% [hasmenés] volt).

A placebóval kezelt betegek 0,7%-ánál számoltak be palpitiókról, míg az 1 mg prukalopriddel kezelt betegeknél ez az arány 0,9%, a 2 mg prukalopriddel kezelt betegeknél 0,9%, a 4 mg prukalopriddel kezelt betegeknél pedig 1,9% volt. A betegek többsége folytatta a prukaloprid szedését. A betegeknél – mint minden új tünet esetében – meg kell beszélniük orvosukkal az újonnan jelentkező palpitiót.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy egészséges önkéntesek részvételével végzett vizsgálatban jól tolerálták a prukaloprid-kezelést, amikor azt az adag fokozatos növelése mellett legfeljebb napi 20 mg adagban alkalmazták (ez az ajánlott terápiás adag 10-szerese). A túladagolás a prukaloprid ismert farmakodinámiás hatásainak felfokozódásából fakadó tünetekhez vezethet, ezek közé tartozik a fejfájás, az émelygés és a hasmenés. A Resolor túladagolása elleni kezelés nem áll rendelkezésre. Túladagolás esetén a beteget szükség szerint tüneti kezelésben kell részesíteni, és támogató intézkedéseket kell bevezetni. A hasmenés és hányás miatt kialakuló jelentős folyadékvesztés az elektrolit-háztartás zavarainak korrigálását teheti szükségessé.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: székrekedés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek, ATC kód: A06AX05.

Hatásmechanizmus

A prukaloprid egy gastrointestinalis prokinetikus aktivitással rendelkező dihidro-benzofurán-karboxamid. A prukaloprid szeletív, nagy affinitású szerotonin- (5-HT₄) receptor agonista – valószínűleg ez magyarázza prokinetikus hatásait. *In vitro* körülmények között csak olyan koncentrációk esetén mutattak ki más receptorokkal szembeni affinitást, amelyek legalább 150-szer meghaladták az 5-HT₄-receptor irányába mutatott affinitását. Patkányoknál a prukaloprid *in vivo* 5 mg/kg feletti (és a klinikai expozíciót 30–70-szer meghaladó) adagokban alkalmazva hyperprolactinaemiát eredményezett, amit a D2-receptorra gyakorolt antagonistá hatás váltott ki.

Kutyáknál a prukaloprid a szerotonin- (5-HT₄) receptor stimulálásán keresztül megváltoztatja a vastagbél motilitását: stimulálja a vastagbél proximális szakaszának motilitását, fokozza a gastroduodenalis motilitást, és felgyorsítja az elhúzó gyomorürülést. A prukaloprid ezenfelül erős, migráló összehúzókat vált ki. Ezek emberben a vastagbél tartalom továbbításának felelnek meg, és biztosítják a székletürítéshez vezető, fő előrehajtó erőt. Kutyák esetében a gastrointestinalis tractusban megfigyelt hatások érzékenyek a szelektív 5-HT₄-receptor antagonisták által kifejtett gátló hatásra, ami azt jelzi, hogy a megfigyelt hatások az 5-HT₄-receptorokra kifejtett szelektív hatáson keresztül valósulnak meg.

A prukaloprid e farmakodinámiás hatásait krónikus székrekedésben szenvedő emberek körében is alátámasztották egy nyílt, randomizált, keresztezett elrendezésű, a vizsgálatot értékelő személy számára vak jellegű, manometriával végzett vizsgálat keretében, amelyben a 2 mg prukaloprid és egy ozmotikus hashajtó colonmotilitásra gyakorolt hatását vizsgálták a colonból induló nagy amplitúdójú, terjedő kontrakciók (HAPC, high-amplitude propagating contractions, óriás migráló kontrakcióként is ismert mozgások) száma alapján. Az ozmotikus hatásmechanizmusú székrekedés elleni kezeléssel összehasonlítva a prukalopriddal végzett prokinetikus stimuláció a mért HAPC-ok száma alapján fokozta a colonmotilitást a vizsgálati készítmény bevétele követő első 12 óra alatt. E hatásmechanizmus klinikai jelentőségét vagy előnyét más hashajtókkal összehasonlítva még nem vizsgálták.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőttek

A Resolor hatásosságát három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, 12 hetes, placebo-kontrollos, krónikus székrekedésben szenvedő betegek (Resolor-ral kezelt betegek: n = 1279, ebből 1124 nő, 155 férfi) részvételével végzett vizsgálatban állapították meg. A Resolor vizsgált adagja a három vizsgálat mindegyikében 2 mg és 4 mg volt, naponta egyszer alkalmazva. Az elsődleges hatásossági

végpont azon betegek aránya (%) volt, akiknél a székletürítés normalizálódott, amit a 12 hetes kezelési időszakra vonatkoztatva, hetente átlagosan három vagy több, spontán teljes székletürítésben (*spontaneous, complete bowel movements, SCBM*) határoztak meg.

Azoknak a nőbetegeknek az aránya, akiket – miután a hashajtók nem enyhítették megfelelőképpen a tüneteiket – a Resolor ajánlott, 2 mg-os adagjával kezeltek ($n = 458$) és akiknél hetente átlagosan legalább 3 spontán, teljes székletürítés történt (≥ 3 SCBM), 31,0% (4. hét) és 24,7% (12. hét) volt, míg ez az arány placebo esetében 8,6% (4. hét), illetve 9,2% (12. hét) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontot, azaz a heti legalább 1 spontán, teljes székletürítésnek (≥ 1 SCBM) megfelelő, klinikai szempontból jelentős javulást a 2 mg Resolor-al kezelt betegek 51,0%-ánál (4. hét), illetve 44,2%-ánál (12. hét) érték el, szemben a placebóval kezelt betegeknek észlelt 21,7 (4. hét), illetve 22,6%-kal (12. hét).

A Resolor spontán székletürítésre (*spontaneous bowel movements, SBM*) gyakorolt hatása statisztikailag szintén kedvezőbbnek bizonyult a placebóénál a betegek azon részénél, akiknél a heti SBM-k száma legalább 1-gyel nőtt a 12 hetes kezelési időszakban. A 2. héten a 2 mg prukalopriddal kezelt betegek 68,3%-ánál átlagosan legalább 1-gyel nőtt a heti SBM-k száma, szemben a placebóval kezelt betegek 37,0%-os arányával ($p < 0,001$ vs. placebo).

A Resolor-al végzett kezelés továbbá mindhárom vizsgálatban szignifikáns javulást hozott a tüneteket hitelesített és betegségsspecifikus módon mérő kérdőív (PAC-SYM) eredményében, beleértve a hasi tüneteket (puffadás, diszkomfort, fájdalom és görcsök), a széklettel kapcsolatos tüneteket (nem teljes székletürítés, téves székletürítési inger, erőlködés, túl kemény széklet, túl kicsi székletmennyiség) és a rectalis tüneteket (fájdalmas székletürítés, égő érzés, vérzés/fissura) is, a 4. és 12. heti meghatározás szerint. A 4. héten a PAC-SYM hasi, széklettel kapcsolatos és rectalis tüneteket értékelő alskálán a kiindulási értékhez képest legalább 1 pontos javulást mutató betegek aránya a 2 mg Resolor-al kezelt betegek esetében sorrendben 41,3%, 41,6%, illetve 31,3% volt, szemben a placebóval kezelt betegek sorrendben 26,9%-os, 24,4%-os, illetve 22,9%-os arányával. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 12. héten: a 2 mg Resolor-al kezelt betegeknek 43,4%, 42,9%, illetve 31,7% volt az arány, míg a placebóval kezelt betegeknek 26,9%, 27,2%, illetve 23,4% ($p < 0,001$ vs. placebo).

A 4. és 12. heti értékelési időpontokban szignifikáns jótékony hatást figyeltek meg több életminőségi paraméter tekintetében is, mint például a kezeléssel és a székletürítési szokásokkal kapcsolatos elégedettség, valamint a pszichoszociális panaszok és aggodalmak. A 4. héten a székrekedés beteg általi értékelésének életminőségi alskáláján (*Patient Assessment of Constipation-Quality of Life, PAC-QOL*) a kiindulási értékhez képest legalább 1 pontos javulást mutató betegek aránya a 2 mg Resolor-al kezelt betegek esetében 47,7% volt, szemben a placebóval kezelt betegek 20,2%-os arányával. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 12. héten: a 2 mg Resolor-al kezelt betegeknek 46,9% volt az arány, míg a placebóval kezelt betegeknek 19,0% ($p < 0,001$ vs. placebo).

Ezen kívül a Resolor hatásosságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát krónikus székrekedésben szenvedő férfi betegek között egy 12 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat keretében értékelték ($N = 370$). A vizsgálat elsődleges végpontja teljesült: a 12 hetes kettős-vak kezelési fázis során a Resolor csoportban a betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékarányának (37,9%-a) volt átlagosan legalább heti 3 spontán teljes székletürítése, szemben a placebo-csoport betegeivel (17,7%) ($p < 0,0001$). A Resolor biztonságossági profilja megfelelt a nőbetegek körében tapasztaltaknak.

Hosszú távú vizsgálat

A Resolor hatásosságát és biztonságosságát (≥ 18 éves), krónikus székrekedésben szenvedő betegek körében 24 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban értékelték ($N=361$). A ≥ 3 átlagos heti gyakoriságú spontán teljes székletürítésű (*Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM*) betegek (azaz a válaszadók) aránya a 24 hetes, kettős vak kezelési fázisban statisztikailag nem különbözött ($p=0,367$) a Resolor (25,1%) és a placebo (20,7%) kezelési csoportok között. A heti átlagos ≥ 3 SCBM kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag nem volt jelentős az 1-12 hétben, amely nincs összhangban 5 másik, multicentrikus, randomizált, kettős vak, 12 hetes placebo kontrollos vizsgálat, amelyek ebben az időpontban a felnőtt betegeknek hatásosságot

bizonyítottak. A vizsgálat ennél fogva nem döntő a hatásosságot illetően. Az adatok összessége azonban, beleértve más kettős vak, placebo kontrollos 12 hetes vizsgálatok adatait, a Resolor hatásosságát támasztják alá. A Resolor biztonságossági profilja ebben a 24 hetes vizsgálatban megegyezett az előző, 12 hetes vizsgálatokban tapasztalt profillal.

A Resolorról megállapították, hogy nem okoz rebound-hatást, és nem vált ki függőséget sem.

QT vizsgálat

Sor került egy alapos QT-vizsgálatra is, amelynek célja a Resolor QT-szakaszra gyakorolt hatásainak értékelése volt terápiás (2 mg) adag, illetve a terápiás dózist meghaladó adag (10 mg) alkalmazása mellett, és ezeket a placebo és egy pozitív kontroll hatásaival hasonlították össze. Ez a vizsgálat a QT-mérések átlagértékei és a kiugró értékek elemzése alapján egyik adagnál sem jelzett szignifikáns különbséget a Resolor és a placebo között. Ez megerősítette két placebo-kontrollos QT-vizsgálat eredményeit. Kettős-vak klinikai vizsgálatokban a QT-szakaszt érintő mellékhatások és a kamrai ritmuszavarok előfordulási gyakorisága alacsony, és a placebónál megfigyelthez hasonló volt.

Gyermekek és serdülők

A Resolor hatásosságát és biztonságosságát (6 hónapos–18 éves), funkcionális székrekedésben szenvedő gyermekek körében 8 hetes, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban értékelték (N=213), amelyet 16 héten keresztül tartó nyílt, komparátor készítménnyel (polietilén-glikol 4000-el) kontrollált vizsgálat követett, amely összesen legfeljebb 24 héten keresztül tartott (N=197). A kezdő adag 0,04 mg/kg/nap volt, amelyet 0,02–0,06 mg/kg/nap közé eső adaggal emeltek (naponta maximum 2 mg-ig) az 50 kg vagy az alatti testsúlyú gyermekeknél, akik a Resolor-t vagy az azonos kinézetű placebót belsőleges oldat formájában kapták meg. Az 50 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek naponta 2 mg Resolor-t vagy azonos kinézetű placebót kaptak tablettá formájában.

A kezelésre adott választ heti átlagosan ≥ 3 spontán székletürítésként (SBMs-ként) és kéthetenkénti átlagosan ≤ 1 számú székrekedéses epizódként határozták meg. A vizsgálat eredményei alapján nem volt különbség a Resolor és a placebo hatásossága között, a válaszarány a Resolor esetén 17%, a placebo esetén 17,8% volt ($p=0,9002$). A Resolor általában jól tolerálhatónak bizonyult. A kezeléssel összefüggésben legalább 1 nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya hasonló volt a Resolor (69,8%) és a placebo (60,7%) csoportban. A Resolor teljes biztonságossági profilja gyermekek és felnőttek körében azonosnak bizonyult.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A prukaloprid gyorsan felszívódik; egyszeri, szájon át alkalmazott, 2 mg-os adag után egészséges alanyokban a $C_{\max}$ 2–3 órán belül alakult ki. Szájon át adva abszolút biológiai hasznosulása meghaladja a 90%-ot. Étél egyidejű fogyasztása nem befolyásolja a szájon át alkalmazott prukaloprid biológiai hasznosulását.

Eloszlás

A prukaloprid széles körűen eloszlik, és egyensúlyi eloszlási térfogata (V_{dss}) 567 liter. A prukaloprid körülbelül 30%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A prukaloprid fő eliminációs útja nem a metabolizmus. A májban *in vitro* igen lassú a metabolizmusa, és csak elenyésző mennyiségű metabolit mutatható ki. Radioaktív izotóppal jelölt, szájon át adott prukaloprid embereknél végzett vizsgálata során kis mennyiségben hét metabolitot találtak a vizeletben és a székletben. A mennyiségileg legfontosabb, exkrétumokban megjelenő metabolit, az R107504, a dózis 3,2%-ának, illetve 3,1%-ának megfelelő mennyiségben volt kimutatható a vizeletben, illetve a székletben. A vizeletben és a székletben azonosított és mért további metabolitok voltak az (N-dealkilációval létrejött) R084536, amely az adag 3%-ának megfelelő mennyiségben volt jelen, valamint a hidroxilációval (3%) és az N-oxidációval létrejött metabolitok (2%). A plazmában a teljes radioaktivitás hozzávetőleg 92–94%-áért a változatlan hatóanyag volt felelős. A plazmában az

R107504, az R084536 és az (O-demetilációval létrejött) R104065 volt azonosítható kis mennyiségben metabolitként.

Elimináció

A hatóanyag nagy része változatlan formában ürül (a beadott adag 60–65%-a a vizelettel, és körülbelül 5%-a a széklettel). A változatlan formájú prukaloprid vese útján történő kiválasztása mind passzív filtráció, mind pedig aktív szekréció útján megy végbe. A prukaloprid átlagos plazmaclearance-e 317 ml/perc. Végző felezési ideje körülbelül egy nap. Az egyensúlyi állapot három-négy nap alatt alakul ki. A 2 mg prukalopriddal naponta egyszer végzett kezelés mellett az egyensúlyi plazmakoncentráció 2,5 ng/ml-es maradvány-, illetve 7 ng/ml csúcstérték között ingadozik. Napi egyszeri adagolást követően az akkumulációs ráta 1,9–2,3 között változott. A prukaloprid farmakokinetikája a terápiás tartományon belül és azon túl is a dózissal arányos (20 mg-ig vizsgálták). A naponta egyszer adott prukalopridot hosszan tartó kezelés esetén időtől független kinetika jellemzi.

Különleges betegpopulációk

Populációs farmakokinetika

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a prukaloprid mérhető teljes clearance-e a kreatinin-clearance-szel állt összefüggésben, de az életkor, a testtömeg, a nem vagy a rassz nem befolyásolta.

Idősek

1 mg napi egyszeri beadását követően a prukaloprid plazmában mért csúskoncentrációja és görbe alatti területe idős betegeknek 26–28%-kal meghaladta a fiatal felnőtteknél megfigyelt értékeket. Ez a hatás az idősek csökkent vesefunkciójának tudható be.

Vesekárosodás

A normál vesefunkciójú betegekhez viszonyítva az enyhe (Cl_{CR} 50–79 ml/perc), illetve közepes mértékű (Cl_{CR} 25–49 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a prukaloprid plazmakoncentrációja 2 mg-os egyszeri adag beadását követően átlagosan 25, illetve 51%-kal volt magasabb. Súlyos vesekárosodásban ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/perc) szenvedő betegeknek a plazmakoncentráció a 2,3-szorosa volt az egészséges vizsgálati alanyoknál mért szintnek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A nem vesén keresztül megvalósuló elimináció a teljes elimináció hozzávetőleg 35%-át teszi ki. Egy kis esetszámú farmakokinetikai vizsgálat során a prukaloprid C_{max} - és AUC-értéke közepsúlyos- és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek átlagosan 10-20%-kal volt magasabb, mint egészséges egyéneknek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A szív- és érrendszeri paraméterekre külön hangsúlyt fektető farmakológiai biztonságossági vizsgálatok kiterjedt sorozata semmilyen jelentős változást nem jelzett a hemodinamikai és EKG-ból származtatott paraméterek (QTc) tekintetében, kivéve a szívfrekvencia és a vérnyomás mérsékelt emelkedését, amelyet altatott sertéseknél, intravénás alkalmazást követően figyeltek meg, illetve éber kutyáknál a vérnyomás intravénás bolust követő emelkedését, amelyet hasonló plazmaszintek elérése mellett sem altatott kutyák esetében, sem pedig kutyák szájon át történt kezelése után nem tapasztaltak. 7-55 napos újszülött/ fiatal patkányokon végzett szubkután toxicitási vizsgálat 10 mg/kg/nap mellékhatást még nem okozó dózisszintet (NOAEL) eredményezett. Gyermekekhez viszonyítva (akik megközelítően 0,04 mg/kg/nap adagokat kaptak) az AUC_{0-24h} expozíciós ráta a NOAEL dózisszinten 21 és 71 közötti tartományban mozgott, biztosítva a klinikai adag megfelelő biztonságossági határait.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Hipromellóz
Laktóz-monohidrát
Triacetin
Titán-dioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7 tablettát tartalmazó, alumínium/ adagonként perforált buboréksomagolás (naptári jelöléssel). Minden csomag 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 vagy 84 x 1 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Resolor 2 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg prukalopridot tartalmaz filmtablettánként (szukcinát formájában).

Ismert hatású segédanyagok: 156,75 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború tablettá, egyik oldalán „PRU 2” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Resolor krónikus székrekedés tüneti kezelésére javallott olyan felnőttek számára, akiknél a hashajtók nem enyhítik megfelelően a tüneteket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek: naponta egyszer 2 mg, étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, bármely napszakban bevéve.

A prukaloprid sajátos hatásmechanizmusa (a propulzív motilitás stimulációja) miatt a napi 2 mg-os adag túllépése várhatóan nem növeli a hatásosságot.

Ha a prukaloprid naponta egyszeri szedése 4 hetes kezelés után nem jár eredménnyel, a beteget ismét meg kell vizsgálni, és a kezelés folytatásának előnyös hatását újra mérlegelni kell.

A prukaloprid hatásosságát legfeljebb 3 hónapig tartó, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban igazolták. Három hónapot meghaladó hatásosságot nem igazoltak placebo-kontrollos vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Hosszan tartó kezelés esetén a kezelés előnyös hatását rendszeres időközönként felül kell vizsgálni.

Különleges betegcsoportok

Idősek (65 évesnél idősebbek): A kezdő adag naponta egyszer 1 mg (lásd 5.2 pont); az adagot szükség esetén naponta egyszer 2 mg-ra lehet emelni.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: A súlyos vesekárosodásban (GFR < 30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegek adagja naponta egyszer 1 mg (lásd 4.3 és 5.2 pont). Enyhe-közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

Májkárosodásban szenvedő betegek: A súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegek kezelését naponta egyszer 1 mg-mal kell kezdeni, amit a hatásosság fokozása érdekében szükség esetén 2 mg-ra lehet emelni, akkor, ha az 1 mg-os dózist jól tolerálja a beteg (lásd 4.4 és 5.2 pont). Enyhe-közepes májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

Gyermekek és serdülők: A Resolor gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja
Orális alkalmazásra.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Dialízist igénylő veseelégtelenség.
- A bélfal szerkezeti vagy funkcionális elváltozásából fakadó bélperforáció vagy -elzáródás, obstrukciós ileus, a béltraktus súlyos gyulladásos állapotai, például Crohn-betegség és colitis ulcerosa, valamint toxikus megacolon/megarectum.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A prukaloprid eliminációjának fő útja a vesén keresztül történő kiválasztás (lásd 5.2 pont). Súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén 1 mg-os adag javasolt (lásd 4.2 pont).

A Resolor súlyosan beszűkült májműködésű (Child-Pugh C stádium) betegeknek történő felírásakor óvatosan kell eljárni, mivel súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekről kevés adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

A Resolor biztonságosságáról és hatásosságáról súlyos és klinikai szempontból instabil kísérőbetegségben (pl. cardiovascularis vagy tüdőbetegség, idegrendszeri vagy pszichiátriai kórképek, daganatos betegség vagy AIDS, illetve egyéb endokrin betegségek) szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Körültekintően kell eljárni, ha a Resolor-t ilyen betegségekben szenvedő betegeknél írják fel, különösen akkor, ha alkalmazása olyan betegeknél történik, akiknek az anamnézisében aritmia vagy ischaemiás szív- és érrendszeri betegség szerepel.

Súlyos hasmenés esetén a szájon át alkalmazott fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet, és kiegészítő fogamzásgátló módszert javasolt alkalmazni a szájon át alkalmazott fogamzásgátló lehetséges hatástalanságának megelőzésére (lásd a szájon át alkalmazott fogamzásgátló felírására vonatkozó információkat).

A Resolor tabletta laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A prukaloprid alacsony farmakokinetikai interakciós potenciállal bír. Nagy része változatlan formában ürül a vizelettel (az adag körülbelül 60%-a), az *in vitro* metabolizmus pedig nagyon lassú.

Humán máj mikroszómákon terápiás szempontból releváns koncentrációkkal végzett *in vitro* vizsgálatokban a prukaloprid nem gátolta a specifikus CYP450-enzimek működését.

Ugyan lehet, hogy a prukaloprid gyenge P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát, ám a klinikai szempontból mérhető koncentrációk mellett nem gátolja a P-gp-t.

A prukaloprid egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatásai

A prukaloprid egyidejű alkalmazásakor az eritromicin plazmaszintjének 30%-os emelkedését észlelték. Ennek az interakciónak a mechanizmusa nem tisztázott.

A prukaloprid a warfarin, a digoxin, az alkohol, a paroxetin és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára nem gyakorol klinikailag jelentős hatásokat.

Egyéb gyógyszereknek a prukaloprid farmakokinetikájára gyakorolt hatásai

A CYP3A4 és a P-gp erős inhibitorai közé tartozó ketokonazol (naponta kétszer 200 mg adagban) körülbelül 40%-kal növelte a prukaloprid szisztémás expozícióját. Ez a hatás túl kicsi ahhoz, hogy klinikai szempontból jelentős legyen. A ketokonazalnál megfigyelthez hasonló nagyságrendű kölcsönhatásokra lehet számítani a P-gp egyéb erős inhibitorai – például a verapamil, a ciklosporin A és a kinidin – esetén is.

A probenecid, a cimetidin, az eritromicin és a paroxetin terápiás adagjai nem befolyásolták a prukaloprid farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korban levő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a prukalopriddal végzett kezelés alatt.

Terhesség

A prukaloprid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Klinikai vizsgálatokban spontán vetéléses eseteket figyeltek meg, ám ezek kapcsolata a prukalopriddal más kockázati tényezők megléte miatt nem ismert. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukív toxicitás (beleértve a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a szülés vagy a szülés utáni fejlődés) tekintetében (lásd 5.3 pont). A Resolor alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Egy embereken végzett vizsgálat kimutatta, hogy a prukaloprid kiválasztódik az anyatejbe. A Resolor terápiás adagjai mellett a szoptatott újszülöttre/csecsemőre nézve semmilyen hatás nem várható. Humán adatok hiányában a Resolor alkalmazó, aktívan szoptató nőknél el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Az állatokon végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy Resolor nincs hatással a férfiak vagy nők fertilitására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Resolor kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel klinikai vizsgálatok során szédülést és fáradtságot figyeltek meg, amely különösen a kezelés első napján jelentkezett (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

17 kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat integrált elemzését végezték, amelyek során a vizsgálatokban körülbelül 3300, krónikus székrekedésben szenvedő betegnek adtak Resolort szájon át. E betegek közül több, mint 1500 beteg kapta a Resolort a napi 2 mg-os ajánlott adagban, míg körülbelül 1360 beteget napi 4 mg prukalopriddal kezeltek. A Resolor 2 mg terápiával kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás (17,8%) és gastrointestinalis tünetek (hasi fájdalom (13,7%), émelygés (13,7%) és a hasmenés (12,0%)) volt. A mellékhatások túlnyomórészt a kezelés elején jelentkeznek, és a kezelés folytatása mellett rendszerint néhány napon belül elmúlnak. Más mellékhatásokról esetenként számoltak be. A mellékhatások zömének intenzitása az enyhétől a közepesig terjedt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az ajánlott, 2 mg-os adag mellett az alábbi mellékhatásokat jelentették, a következő előfordulási gyakoriság szerinti besorolás alapján: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok a 17 kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat integrált elemzése alapján kerültek kiszámításra. kóros

1. táblázat: A Resolor-ral kapcsolatos gyógyszer mellékhatások

Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Gyógyszer mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Étvágytalanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
	Nem gyakori	Tremor, migrén
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Palpitatio
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés, diarrhoea, hasi fájdalom
	Gyakori	Hányás, dyspepsia, flatulencia, kóros bélhangok
	Nem gyakori	Rectalis vérzés
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Pollakiuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság
	Nem gyakori	Láz, rossz közérzet

Válogatott mellékhatások leírása

A kezelés első napja után a leggyakoribb mellékhatásokról a Resolor-ral és a placebóval végzett kezelés során hasonló gyakoriságokkal számoltak be (a prukaloprid és a placebo között az előfordulásban legfeljebb 1% volt a különbség), kivéve az émelygést és hasmenést, amely a Resolor-terápia során továbbra is gyakrabban, bár kevésbé erősen fordult elő (az előfordulási gyakoriságok különbsége Resolor és placebo esetén 1,3% [émelygés], illetve 3,4% [hasmenés] volt).

A placebóval kezelt betegek 0,7%-ánál számoltak be palpitiókról, míg az 1 mg prukalopriddel kezelt betegeknél ez az arány 0,9%, a 2 mg prukalopriddel kezelt betegeknél 0,9%, a 4 mg prukalopriddel kezelt betegeknél pedig 1,9% volt. A betegek többsége folytatta a prukaloprid szedését. A betegeknél – mint minden új tünet esetében – meg kell beszélniük orvosukkal az újonnan jelentkező palpitiót.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egy egészséges önkéntesek részvételével végzett vizsgálatban jól tolerálták a prukaloprid-kezelést, amikor azt az adag fokozatos növelése mellett legfeljebb napi 20 mg adagban alkalmazták (ez az ajánlott terápiás adag 10-szerese). A túladagolás a prukaloprid ismert farmakodinámiás hatásainak felfokozódásából fakadó tünetekhez vezethet, ezek közé tartozik a fejfájás, az émelygés és a hasmenés. A Resolor túladagolása elleni kezelés nem áll rendelkezésre. Túladagolás esetén a beteget szükség szerint tüneti kezelésben kell részesíteni, és támogató intézkedéseket kell bevezetni. A hasmenés és hányás miatt kialakuló jelentős folyadékvesztesség az elektrolit-háztartás zavarainak korrigálását teheti szükségessé.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: székrekedés kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek, ATC kód: A06AX05.

Hatásmechanizmus

A prukaloprid egy gastrointestinalis prokinetikus aktivitással rendelkező dihidro-benzofurán-karboxamid. A prukaloprid szeletív, nagy affinitású szerotonin- (5-HT₄) receptor agonista – valószínűleg ez magyarázza prokinetikus hatásait. *In vitro* körülmények között csak olyan koncentrációk esetén mutattak ki más receptorokkal szembeni affinitást, amelyek legalább 150-szer meghaladták az 5-HT₄-receptor irányába mutatott affinitását. Patkányoknál a prukaloprid *in vivo* 5 mg/kg feletti (és a klinikai expozíciót 30–70-szer meghaladó) adagokban alkalmazva hyperprolactinaemiát eredményezett, amit a D2-receptorra gyakorolt antagonistá hatás váltott ki.

Kutyáknál a prukaloprid a szerotonin- (5-HT₄) receptor stimulálásán keresztül megváltoztatja a vastagbél motilitását: stimulálja a vastagbél proximális szakaszának motilitását, fokozza a gastroduodenalis motilitást, és felgyorsítja az elhúzó gyomorürülést. A prukaloprid ezenfelül erős, migráló összehúzóásokat vált ki. Ezek emberben a vastagbél tartalom továbbításának felelnek meg, és biztosítják a székletürítéshez vezető, fő előrehajtó erőt. Kutyák esetében a gastrointestinalis tractusban megfigyelt hatások érzékenyek a szelektív 5-HT₄-receptor antagonisták által kifejtett gátló hatásra, ami azt jelzi, hogy a megfigyelt hatások az 5-HT₄-receptorokra kifejtett szelektív hatáson keresztül valósulnak meg.

A prukaloprid e farmakodinámiás hatásait krónikus székrekedésben szenvedő emberek körében is alátámasztották egy nyílt, randomizált, keresztezett elrendezésű, a vizsgálatot értékelő személy számára vak jellegű, manometriával végzett vizsgálat keretében, amelyben a 2 mg prukaloprid és egy ozmotikus hashajtó colonmotilitásra gyakorolt hatását vizsgálták a colonból induló nagy amplitúdójú, terjedő kontrakciók (HAPC, high-amplitude propagating contractions, óriás migráló kontrakcióként is ismert mozgások) száma alapján. Az ozmotikus hatásmechanizmusú székrekedés elleni kezeléssel összehasonlítva a prukalopriddal végzett prokinetikus stimuláció a mért HAPC-ok száma alapján fokozta a colonmotilitást a vizsgálati készítmény bevétele követő első 12 óra alatt. Ezen hatásmechanizmus klinikai jelentőségét vagy előnyét más hashajtókkal összehasonlítva még nem vizsgálták.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőttek

A Resolor hatásosságát három multicentrikus, randomizált, kettős-vak, 12 hetes, placebo-kontrollos, krónikus székrekedésben szenvedő betegek (Resolor-ral kezelt betegek: n = 1279, ebből 1124 nő, 155 férfi) részvételével végzett vizsgálatban állapították meg. A Resolor vizsgált adagja a három vizsgálat mindegyikében 2 mg és 4 mg volt, naponta egyszer alkalmazva. Az elsődleges hatásossági

végpont azon betegek aránya (%) volt, akiknél a székletürítés normalizálódott, amit a 12 hetes kezelési időszakra vonatkoztatva, hetente átlagosan három vagy több, spontán teljes székletürítésben (*spontaneous, complete bowel movements, SCBM*) határoztak meg.

Azoknak a nőbetegeknek az aránya, akiket – miután a hashajtók nem enyhítették megfelelőképpen a tüneteiket – a Resolor ajánlott, 2 mg-os adagjával kezeltek ($n = 458$) és akiknél hetente átlagosan legalább 3 spontán, teljes székletürítés történt (≥ 3 SCBM), 31,0% (4. hét) és 24,7% (12. hét) volt, míg ez az arány placebo esetében 8,6% (4. hét), illetve 9,2% (12. hét) volt. A legfontosabb másodlagos hatásossági végpontot, azaz a heti legalább 1 spontán, teljes székletürítésnek (≥ 1 SCBM) megfelelő, klinikai szempontból jelentős javulást a 2 mg Resolor-ral kezelt betegek 51,0%-ánál (4. hét), illetve 44,2%-ánál (12. hét) érték el, szemben a placebóval kezelt betegekénél észlelt 21,7 (4. hét), illetve 22,6%-kal (12. hét).

A Resolor spontán székletürítésre (*spontaneous bowel movements, SBM*) gyakorolt hatása statisztikailag szintén kedvezőbbnek bizonyult a placebóénál a betegek azon részénél, akiknél a heti SBM-k száma legalább 1-gyel nőtt a 12 hetes kezelési időszakban. A 2. héten a 2 mg Resolor-ral kezelt betegek 68,3%-ánál átlagosan legalább 1-gyel nőtt a heti SBM-k száma, szemben a placebóval kezelt betegek 37,0%-os arányával ($p < 0,001$ vs. placebo).

A Resolor-ral végzett kezelés továbbá mindhárom vizsgálatban szignifikáns javulást hozott a tüneteket hitelesített és betegségspecifikus módon mérő kérdőív (PAC-SYM) eredményében, beleértve a hasi tüneteket (puffadás, diszkomfort, fájdalom és görcsök), a széklettel kapcsolatos tüneteket (nem teljes székletürítés, téves székletürítési inger, erőlködés, túl kemény széklet, túl kicsi székletmennyiség) és a rectalis tüneteket (fájdalmas székletürítés, égő érzés, vérzés/fissura) is, a 4. és 12. heti meghatározás szerint. A 4. héten a PAC-SYM hasi, széklettel kapcsolatos és rectalis tüneteket értékelő alskáláin a kiindulási értékhez képest legalább 1 pontos javulást mutató betegek aránya a 2 mg Resolor-ral kezelt betegek esetében sorrendben 41,3%, 41,6%, illetve 31,3% volt, szemben a placebóval kezelt betegek sorrendben 26,9%-os, 24,4%-os, illetve 22,9%-os arányával. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 12. héten: a 2 mg Resolor-ral kezelt betegekénél 43,4%, 42,9%, illetve 31,7% volt az arány, míg a placebóval kezelt betegekénél 26,9%, 27,2%, illetve 23,4% ($p < 0,001$ vs. placebo).

A 4. és 12. heti értékelési időpontokban szignifikáns jótékony hatást figyeltek meg több életminőségi paraméter tekintetében is, mint például a kezeléssel és a székletürítési szokásokkal kapcsolatos elégedettség, valamint a pszichoszociális panaszok és aggodalmak. A 4. héten a székrekedés beteg általi értékelésének életminőségi alskáláján (*Patient Assessment of Constipation-Quality of Life, PAC-QOL*) a kiindulási értékhez képest legalább 1 pontos javulást mutató betegek aránya a 2 mg Resolor-ral kezelt betegek esetében 47,7% volt, szemben a placebóval kezelt betegek 20,2%-os arányával. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 12. héten: a 2 mg Resolor-ral kezelt betegekénél 46,9% volt az arány, míg a placebóval kezelt betegekénél 19,0% ($p < 0,001$ vs. placebo).

Ezen kívül a Resolor hatásosságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát krónikus székrekedésben szenvedő férfi betegek között egy 12 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat keretében értékelték ($N = 370$). A vizsgálat elsődleges végpontja teljesült: a 12 hetes kettős-vak kezelési fázis során a Resolor csoportban a betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékarányának (37,9%-a) volt átlagosan legalább heti 3 spontán teljes székletürítése, szemben a placebo-csoport betegeivel (17,7%) ($p < 0,0001$). A Resolor biztonságossági profilja megfelelt a nőbetegek körében tapasztaltaknak.

Hosszú távú vizsgálat

A Resolor hatásosságát és biztonságosságát (≥ 18 éves), krónikus székrekedésben szenvedő betegek körében 24 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban értékelték ($N=361$). A ≥ 3 átlagos heti gyakoriságú spontán teljes székletürítésű (*Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM*) betegek (azaz a válaszadók) aránya a 24 hetes, kettős vak kezelési fázisban statisztikailag nem különbözött ($p=0,367$) a Resolor (25,1%) és a placebo (20,7%) kezelési csoportok között. A heti átlagos ≥ 3 SCBM kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag nem volt jelentős az 1-12 hétben, amely nincs összhangban 5 másik multicentrikus, randomizált, kettős vak, 12 hetes placebo kontrollos vizsgálattal, amelyek ebben az időpontban a felnőtt betegekénél hatásosságot

bizonyítottak. A vizsgálat ennél fogva nem döntő a hatásosságot illetően. Az adatok összessége azonban, beleértve más kettős vak, placebo kontrollos 12 hetes vizsgálatok adatait, a Resolor hatásosságát támasztják alá. A Resolor biztonságossági profilja ebben a 24 hetes vizsgálatban megegyezett az előző, 12 hetes vizsgálatokban tapasztalt profillal.

A Resolorról megállapították, hogy nem okoz rebound-hatást, és nem vált ki függőséget sem.

QT vizsgálat

Sor került egy alapos QT-vizsgálatra is, amelynek célja a Resolor QT-szakaszra gyakorolt hatásainak értékelése volt terápiás (2 mg) adag, illetve a terápiás dózist meghaladó adag (10 mg) alkalmazása mellett, és ezeket a placebo és egy pozitív kontroll hatásaival hasonlították össze. Ez a vizsgálat a QT-mérések átlagértékei és a kiugró értékek elemzése alapján egyik adagnál sem jelzett szignifikáns különbséget a Resolor és a placebo között. Ez megerősítette két placebo-kontrollos QT-vizsgálat eredményeit. Kettős-vak klinikai vizsgálatokban a QT-szakaszt érintő mellékhatások és a kamrai ritmuszavarok előfordulási gyakorisága alacsony, és a placebónál megfigyelthez hasonló volt.

Gyermekek és serdülők

A Resolor hatásosságát és biztonságosságát (6 hónapos–18 éves), funkcionális székrekedésben szenvedő gyermekek körében 8 hetes, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban értékelték (N=213), amelyet 16 héten keresztül tartó nyílt, komparátor készítménnyel (polietilén-glikol 4000-el) kontrollált vizsgálat követett, amely összesen legfeljebb 24 héten keresztül tartott (N=197). A kezdő adag 0,04 mg/kg/nap volt, amelyet 0,02–0,06 mg/kg/nap közé eső adaggal emeltek (naponta maximum 2 mg-ig) az 50 kg vagy az alatti testsúlyú gyermekeknekél, akik a Resolor-t vagy az azonos kinézetű placebót belsőleges oldat formájában kapták meg. Az 50 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek naponta 2 mg Resolor-t vagy azonos kinézetű placebót kaptak tablettá formájában.

A kezelésre adott választ heti átlagosan ≥ 3 spontán székletürítésként (SBMs-ként) és kéthetenkénti átlagosan ≤ 1 számú székrekedéses epizódként határozták meg. A vizsgálat eredményei alapján nem volt különbség a Resolor és a placebo hatásossága között, a válaszarány a Resolor esetén 17%, a placebo esetén 17,8% volt ($p=0,9002$). A Resolor általában jól tolerálhatónak bizonyult. A kezeléssel összefüggésben legalább 1 nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya hasonló volt a Resolor (69,8%) és a placebo (60,7%) csoportban. A Resolor teljes biztonságossági profilja gyermekek és felnőttek körében azonosnak bizonyult.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A prukaloprid gyorsan felszívódik; egyszeri, szájon át alkalmazott, 2 mg-os adag után egészséges alanyokban a C_{max} 2–3 órán belül alakult ki. Szájon át adva abszolút biológiai hasznosulása meghaladja a 90%-ot. Étél egyidejű fogyasztása nem befolyásolja a szájon át alkalmazott prukaloprid biológiai hasznosulását.

Eloszlás

A prukaloprid széles körűen eloszlik, és egyensúlyi eloszlási térfogata (V_{dss}) 567 liter. A prukaloprid körülbelül 30%-ban kötődik plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A prukaloprid fő eliminációs útja nem a metabolizmus. A májban *in vitro* igen lassú a metabolizmusa, és csak elenyésző mennyiségű metabolit mutatható ki. Radioaktív izotóppal jelölt, szájon át adott prukaloprid embereknél végzett vizsgálata során kis mennyiségben hét metabolitot találtak a vizeletben és a székletben. A mennyiségileg legfontosabb, exkrétumokban megjelenő metabolit, az R107504, a dózis 3,2%-ának, illetve 3,1%-ának megfelelő mennyiségben volt kimutatható a vizeletben, illetve a székletben. A vizeletben és a székletben azonosított és mért további metabolitok voltak az (N-dealkilációval létrejött) R084536, amely az adag 3%-ának megfelelő mennyiségben volt jelen, valamint a hidroxilációval (3%) és az N-oxidációval létrejött metabolitok (2%). A plazmában a teljes radioaktivitás hozzávetőleg 92–94%-áért a változatlan hatóanyag volt felelős. A plazmában az

R107504, az R084536 és az (O-demetilációval létrejött) R104065 volt azonosítható kis mennyiségben metabolitként.

Elimináció

A hatóanyag nagy része változatlan formában ürül (a beadott adag 60-65%-a a vizelettel, és körülbelül 5%-a a széklettel). A változatlan formájú prukaloprid vese útján történő kiválasztása mind passzív filtráció, mind pedig aktív szekréció útján megy végbe. A prukaloprid átlagos plazmaclearance-e 317 ml/perc. Végző felezési ideje körülbelül egy nap. Az egyensúlyi állapot három-négy nap alatt alakul ki. A 2 mg prukalopriddal naponta egyszer végzett kezelés mellett az egyensúlyi plazmakoncentráció 2,5 ng/ml-es maradvány-, illetve 7 ng/ml csúcstérték között ingadozik. Napi egyszeri adagolást követően az akkumulációs ráta 1,9–2,3 között változott. A prukaloprid farmakokinetikája a terápiás tartományon belül és azon túl is a dózissal arányos (20 mg-ig vizsgálták). A naponta egyszer adott prukalopridot hosszan tartó kezelés esetén időtől független kinetika jellemzi.

Különleges betegpopulációk

Populációs farmakokinetika

Egy populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a prukaloprid mérhető teljes clearance-e a kreatinin-clearance-szel állt összefüggésben, de az életkor, a testtömeg, a nem vagy a rassz nem befolyásolta.

Idősek

1 mg napi egyszeri beadását követően a prukaloprid plazmában mért csúskoncentrációja és görbe alatti területe idős betegeknek 26–28%-kal meghaladta a fiatal felnőtteknél megfigyelt értékeket. Ez a hatás az idősek csökkent vesefunkciójának tudható be.

Vesekárosodás

A normál vesefunkciójú betegekhez viszonyítva az enyhe (Cl_{CR} 50–79 ml/perc), illetve közepes mértékű (Cl_{CR} 25–49 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a prukaloprid plazmakoncentrációja 2 mg-os egyszeri adag beadását követően átlagosan 25, illetve 51%-kal volt magasabb. Súlyos vesekárosodásban ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/perc) szenvedő betegeknek a plazmakoncentráció a 2,3-szorosa volt az egészséges vizsgálati alanyoknál mért szintnek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A nem vesén keresztül megvalósuló elimináció a teljes elimináció hozzávetőleg 35%-át teszi ki. Egy kis esetszámú farmakokinetikai vizsgálat során a prukaloprid C_{max} - és AUC-értéke közepsúlyos- és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek átlagosan 10-20%-kal volt magasabb, mint egészséges egyéneknek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A szív- és érrendszeri paraméterekre külön hangsúlyt fektető farmakológiai biztonságossági vizsgálatok kiterjedt sorozata semmilyen jelentős változást nem jelzett a hemodinamikai és EKG-ból származtatott paraméterek (QTc) tekintetében, kivéve a szívfrekvencia és a vérnyomás mérsékelt emelkedését, amelyet altatott sertéseknél, intravénás alkalmazást követően figyeltek meg, illetve éber kutyáknál a vérnyomás intravénás bolust követő emelkedését, amelyet hasonló plazmaszintek elérése mellett sem altatott kutyák esetében, sem pedig kutyák szájon át történt kezelése után nem tapasztaltak. 7-55 napos újszülött/ fiatal patkányokon végzett szubkután toxicitási vizsgálat 10 mg/kg/nap mellékhatást még nem okozó dózisszintet (NOAEL) eredményezett. Gyermekekhez viszonyítva (akik megközelítően 0,04 mg/kg/nap adagokat kaptak) az AUC_{0-24h} expozíciós ráta a NOAEL dózisszinten 21 és 71 közötti tartományban mozgott, biztosítva a klinikai adag megfelelő biztonságossági határait.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Hipromellóz
Laktóz-monohidrát
Triacetin
Titán-dioxid (E171)
Makrogol
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buborécsomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7 tablettát tartalmazó, alumínium/ adagonként perforált buborécsomagolás (naptári jelöléssel). Minden csomag 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 vagy 84 x 1 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/581/002 (28 tabletta)

EU/1/09/581/004 (7 tabletta)

EU/1/09/581/006 (14 tabletta)

EU/1/09/581/008 (84 tabletta)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. október 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 06.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Frissített kockázatkezelési tervet a megújításig évente kell benyújtani.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Resolor 1 mg-os filmdoboz
prukaloprid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmdoboz 1 mg prukalopridot tartalmaz (szukcinát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 x 1 db filmdoboz
14 x 1 db filmdoboz
28 x 1 db filmdoboz
84 x 1 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Száján át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Resolor 1 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Resolor 2 mg-os filmdoboz
prukaloprid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden filmdoboz 2 mg prukalopridot tartalmaz (szukcinát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7 x 1 db filmdoboz
14 x 1 db filmdoboz
28 x 1 db filmdoboz
84 x 1 db filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Resolor 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Resolor 1 mg-os tabletta
prukaloprid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Cs, P, Szo, V

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Resolor 2 mg-os tabletta
prukaloprid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H, K, Sze, Cs, P, Szo, V

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Resolor 1 mg-os filmtabletta

Resolor 2 mg-os filmtabletta

Prukaloprid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Resolor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Resolor szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Resolor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Resolor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Resolor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Resolor a prukaloprid nevű hatóanyagot tartalmazza.

A Resolor a bél mozgását serkentő gyógyszerek (gyomor-bélrendszeri prokinetikumok) egy csoportjába tartozik. A bél izomfalára hat, segítve a belek normál működésének helyreállítását. A Resolor-t krónikus székrekedés kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél a hashajtók nem elég hatásosak.

Nem alkalmazható gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél.

2. Tudnivalók a Resolor szedése előtt

Ne szedje a Resolor-t:

- ha allergiás a prukalopridra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha Ön művesekezelés alatt áll,
- ha Önnél átlyukadt a bélfal vagy elzáródott a bél, a bélrendszer súlyos gyulladása, például Chron-betegség, kifekélyesedő vastagbélgyulladás vagy toxikus megakolon/megarektum (kitágult vastagbél és végbél) áll fenn.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Resolor szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Resolor fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, és kérje ki kezelőorvosa tanácsát, ha az alábbiak valamelyike vonatkozik Önre:

- ha Ön súlyos vesebetegségben szenved,
- ha Ön súlyos májbetegségben szenved,
- ha Ön jelenleg súlyos egészségi probléma – például tüdő- vagy szívbetegség, idegrendszeri vagy mentális betegség, daganatos betegség, AIDS vagy hormonális betegség – miatt orvosi felügyelet alatt áll.

Ha Önnek nagyon erős hasmenése van, előfordulhat, hogy a fogamzásgátló tabletta nem hat megfelelően, és kiegészítő fogamzásgátló módszert javasolt alkalmazni. Olvassa el az Ön által használt fogamzásgátló tabletta betegtájékoztatójában szereplő útmutatást.

Egyéb gyógyszerek és a Resolor

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Resolor egyidejű bevétele étellel és itallal

A Resolor a nap bármely szakában étellel és itallal együtt, vagy ezek nélkül is bevehető.

Terhesség és szoptatás

A Resolor alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

- Szóljon kezelőorvosának, ha terhes vagy terhességet tervez.
- A Resolor szedése alatt a terhesség megelőzése érdekében alkalmazzon megbízható fogamzásgátló módszert.
- Ha mégis teherbe esett a Resolor-ral végzett kezelés alatt, szóljon kezelőorvosának.

A prukaloprid szoptatáskor kiválasztódhat az anyatejbe. A Resolor-ral végzett kezelés alatt a szoptatás nem javasolt. Beszélje ezt meg kezelőorvosával.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Resolor befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Resolor azonban néha szédülést és fáradtságot okozhat, különösen a kezelés első napján, és ez hatással lehet a gépjárművezetésre és gépek kezelésére.

A Resolor laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra (laktóz) érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Resolor-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak, illetve a jelen betegtájékoztatóban leírtaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A Resolor-t addig szedje mindennap, amíg orvosa azt előírja.

Előfordulhat, hogy orvosa az első 4 hét után, ezt követően pedig rendszeres időközönként újra értékelni szeretné az Ön állapotát, és azt, hogy előnyös-e a kezelés folytatása.

A Resolor szokásos adagja a betegek többségénél naponta egyszer egy 2 mg-os tabletta.

Ha Ön 65 évnél idősebb vagy súlyos májbetegségben szenved, az adag naponta egyszer egy 1 mg-os tabletta, amelyet orvosa szükség esetén naponta egyszer 2 mg-ra emelhet.

Ha Önnek súlyos vesebetegsége van, orvosa esetleg alacsonyabb adagot is javasolhat, amely naponta egyszer egy 1 mg-os tabletta.

A javasoltnál nagyobb adag szedése nem vezet a készítmény nagyobb hatásosságához.

A Resolor kizárólag felnőtteknek készül, és gyermekek, valamint 18 évnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

Ha az előírtnál több Resolor-t vett be

Fontos az orvos által előírt adagot betartani. Ha az előírtnál több Resolor-t vett be, lehetséges, hogy hasmenés, fejfájás és/vagy émelygés alakul ki. Hasmenés esetén ügyeljen arra, hogy elegendő vizet fogyasszon.

Ha elfelejtette bevenni a Resolor-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására. Mindössze annyit kell tennie, hogy a szokásos időben beveszi a következő adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Resolor szedését

Ha idő előtt abbahagyja a Resolor szedését, székrekedésszerű tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások túlnyomórészt a kezelés elején jelentkeznek, és a kezelés folytatása mellett rendszerint néhány napon belül elmúlnak.

Az alábbi mellékhatásokat nagyon gyakran jelentették (10 személy közül több mint 1 személyt érinthetnek): fejfájás, rosszullét, hasmenés és hasi fájdalom.

Az alábbi mellékhatásokat gyakran jelentették (10 személy közül legfeljebb 1 személyt érinthetnek): csökkent étvágy, szédülés, hányás, emésztési zavarok, bélgázok távozása, rendellenes bélhangok, fáradtság.

Az alábbi, nem gyakori mellékhatásokat szintén megfigyelték (100 személy közül legfeljebb 1 személyt érinthetnek): remegés, erős szívdobogás, vérzés a végbélből, a vizelet gyakoriságának fokozódása, láz és rossz közérzet. Ha erős szívdobogást tapasztal, kérjük, szóljon erről kezelőorvosának!

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Resolor-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Resolor

A készítmény hatóanyaga a prukaloprid.

Egy 1 mg Resolor filmtabletta 1 mg prukalopridot tartalmaz (szukcinát formájában).

Egy 2 mg Resolor filmtabletta 2 mg prukalopridot tartalmaz (szukcinát formájában).

Egyéb összetevők:

Laktóz-monohidrát (lásd a 2. pontot), mikrokristályos cellulóz, kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát, hipromellóz, triacetin, titán-dioxid (E171), makrogol. A 2 mg tablettá vörös vas-oxidot (E172), sárga vas-oxidot (E172) és indigókármin alumínium lakkot (E132) is tartalmaz.

Milyen a Resolor külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Resolor 1 mg filmtabletta fehér vagy törtfehér, kerek tablettá, egyik oldalán „PRU 1” felirattal.

A Resolor 2 mg filmtabletta rózsaszín, kerek tablettá, egyik oldalán „PRU 2” felirattal.

A Resolor 7 tablettát tartalmazó, alumínium/ adagonként perforált buboréksomagolásban kapható (naptári jelöléssel). Minden csomag 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 vagy 84 x 1 db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Írország

Gyártó

Sanico NV

Veerdijk 59

B-2300 Turnhout

Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

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
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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: .

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.