

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Resolor 1 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg prukaloprido (sukcinato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 142,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos arba beveik baltos, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, vienoje tabletės pusėje yra žyma „PRU 1“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Resolor skirtas simptominiam lėtinio vidurių užkietėjimo gydymui suaugusiesiems, kuriems vidurius laisvinančių vaistinių preparatų poveikis yra nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems. Po 2 mg vieną kartą per parą kartu su maistu arba nevalgius, bet kuriuo paros metu.

Dėl specifinio prukaloprido veikimo pobūdžio (peristaltikos stimuliavimo) viršijus rekomenduojamą 2 mg paros dozę veiksmingumo padidėjimo nesitikima.

Jeigu po 4 gydymo savaitių, vartojant prukaloprido vieną kartą per parą, gydymas yra neveiksmingas, pacientą reikia pakartotinai ištirti ir pakartotinai įvertinti preparato vartojimo naudą.

Prukaloprido veiksmingumas buvo nustatytas dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, skiriant jo iki 3 mėnesių. Placebu kontroliuojamuose tyrimuose preparato veiksmingumas vartojant ilgiau nei tris mėnesius nustatytas nebuvo (žr. 5.1 skyrių). Ilgesnio gydymo atveju reikia reguliariai pakartotinai vertinti tolimesnio gydymo naudą.

Specialiosios populiacijos

Senyviems žmonėms (>65 metų amžiaus): Pradžioje vartoti po 1 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių); esant poreikiui, dozė gali būti didinama iki 2 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi: Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (GFG <30 ml/min/1,73 m²), skiriama 1 mg vaistinio preparato kartą per parą (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi: Pacientams, kuriems yra sunkus (Child-Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, iš pradžių skiriama kartą per parą 1 mg dozė, kurią po to galima didinti iki 2 mg, jei reikia padidinti veiksmingumą ir jei 1 mg dozė gerai toleruojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija: Resolor negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Inkstų funkcijos sutrikimas, dėl kurio atliekama dializė.
- Žarnos perforacija arba obstrukcija dėl struktūrinių arba funkcinių žarnos sienelės sutrikimų, obstrukcinis žarnų nepraeinamumas, sunkios virškinimo trakto uždegiminės būklės, tokios kaip Krono liga ir opinis kolitas arba toksinis storosios ir (arba) tiesiosios žarnos išsiplėtimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Išskyrimas pro inkstus – pagrindinis prukaloprido pašalinimo kelias (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama vartoti 1 mg dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus (Child-Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, Resolor turi būti skiriamas atsargiai, nes duomenų apie vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

Yra nedaug informacijos apie Resolor vartojimo pacientams, sergantiems sunkiomis ir kliniškai nestabiliomis lydinčiomis ligomis (pvz., širdies ir kraujagyslių arba plaučių ligomis, neurologiniais arba psichikos sutrikimais, vėžiu arba AIDS ir kitais endokrininiais sutrikimais), saugumą ir veiksmingumą. Resolor tokio pobūdžio ligomis sergantiems pacientams turi būti skiriamas atsargiai, ypač pacientams, kuriems yra buvę širdies ritmo sutrikimų arba kurie yra sirgę išemine širdies ir kraujagyslių liga.

Sunkaus viduriavimo atveju geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas gali būti sumažėjęs, todėl, siekiant išvengti pastojimo, rekomenduojama naudotis papildomu kontracepcijos metodu (žiūrėkite informaciją apie geriamos kontracepcijos skyrimą).

Tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Prukalopridas pasižymi žemu farmakokinetinės sąveikos potencialu. Didžioji preparato dalis pašalinama nepakitusi su šlapimu (apie 60 % dozės); *in vitro* metabolizmas yra labai lėtas.

In vitro tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis metu gydymui reikšmingos prukaloprido koncentracijos neslopina specifinio CYP450 aktyvumo.

Nors prukalopridas gali būti silpnas P-glikoproteino (P-gp) substratas, vaistinio preparato koncentracijai atitinkant terapinį intervalą, preparatas nėra P-gp inhibitorius.

Prukaloprido poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Kartu su prukalopridu vartojant eritromiciną, pastebėtas eritromicino koncentracijos plazmoje padidėjimas 30 %. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus.

Prukalopridas nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio varfarino, digoksino, alkoholio, paroksetino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai.

Kitų vaistinių preparatų poveikis prukaloprido farmakokinetikai

Ketokonazolas (200 mg du kartus per parą) yra stiprus CYP3A4 ir P-gp inhibitorius, padidina prukaloprido sisteminę ekspoziciją apytikriai 40 %. Šis poveikis yra pernelyg mažas ir yra kliniškai nereikšmingas. Panašaus reikšmingumo sąveikos galima tikėtis ir su kitais stipriais P-gp inhibitoriais, tokiais kaip verapamilis, ciklosporinas A ir chinidinas.

Terapinės probenecido, cimetidino, eritromicino ir paroksetino dozės įtakos prukaloprido farmakokinetikai nedaro.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo prukalopridu metu.

Nėštumas

Duomenų apie prukaloprido skyrimą nėščiosioms yra nedaug. Klinikinių tyrimų metu stebėti savaiminio persileidimo atvejai, tačiau, esant kitiems rizikos veiksniams, sąsaja su prukalopridu lieka nežinoma. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai (įskaitant nėštumo eigą, embriono ar vaisiaus vystymąsi, gimdymą ar postnatalinį vystymąsi) neparodė (žr. 5.3 skyrių). Resolor nėštumo metu ir kontraceptinių priemonių nenaudojančioms vaisingo amžiaus moterims vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Tyrimas su žmonėmis parodė, kad prukalopridas išsiskiria į motinos pieną. Vartojant Resolor terapinėmis dozėmis, poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima. Kadangi duomenų apie vartojimą moterims, aktyviai maitinančioms krūtimi Resolor vartojimo metu, nėra, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti Resolor terapiją, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir į terapijos naudą moteriai.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad poveikio patinėlių ar patelių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Resolor gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, kadangi klinikinių tyrimų metu buvo stebimas galvos svaigimas ir nuovargis, ypatingai pirmą gydymo parą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis 17 dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų integruotos analizės duomenimis, Resolor buvo vartojamas per burną apytiksliai 3 300 pacientų, sergančių lėtiniu vidurių užkietėjimu. Iš jų daugiau nei 1 500 pacientų vartojo rekomenduojamą 2 mg per parą Resolor dozę, o maždaug 1 360 pacientų buvo gydomi 4 mg prukaloprido per parą. Dažniausios su gydymu Resolor 2 mg doze susijusios nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas (17,8 %) ir virškinimo trakto simptomai (pilvo skausmas (13,7 %), pykinimas (13,7 %) ir viduriavimas (12,0 %)). Nepageidaujamos reakcijos daugiausia pasireiškia gydymo pradžioje ir paprastai, tęsiant gydymą, išnyksta per kelias dienas. Apie kitas nepageidaujamas reakcijas pranešama retkarčiais. Didžioji dalis nepageidaujamų reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenys gauti kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, vartojant rekomenduojamą 2 mg dozę; dažnis suskirstytas į šias kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apskaičiuotas remiantis 17 dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų integruota analize.

1 lentelė: Su Resolor vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos		
Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys
	Nedažni	Drebulys, migrena
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Palpitacijos
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Galvos svaigimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas
	Dažnas	Vėmimas, dispepsija, dujų kaupimasis virškinimo trakte, neįprasti žarnyno garsai
	Nedažnas	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Poliakiurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
	Nedažnas	Karščiavimas, bendras negalavimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po pirmos gydymo paros dažniausios nepageidaujamos reakcijos, vartojant Resolor ir placebą pasireiškė panašiu dažniu (dažnio skirtumas tarp prukaloprido ir placebo buvo ne daugiau nei 1 %), išskyrus pykinimą ir viduriavimą, kurie vis dėlto dažniau pasireiškė vartojant Resolor, tačiau buvo mažiau išreikšti (dažnio skirtumas tarp Resolor ir placebo atitinkamai buvo 1,3 % ir 3,4 %).

Palpitacijos pasireiškė 0,7 % placebą vartojusių pacientų, 0,9 % pacientų, vartojusių 1 mg prukaloprido, 0,9 % pacientų, vartojusių 2 mg prukaloprido ir 1,9 % pacientų, vartojusių 4 mg prukaloprido. Didžioji dalis pacientų tęsė prukaloprido vartojimą. Kaip ir pasireiškus bet kuriam naujam simptomui, pacientai turi aptarti naują palpitacijos epizodą su savo gydytoju.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Tyrime su sveikais savanoriais gydymas prukalopridu buvo gerai toleruojamas skiriant pagal schemą laipsniškai didinant dozę iki 20 mg kartą per parą (10 kartų daugiau nei rekomenduojama terapinė dozė). Perdozavimas gali pasireikšti simptomais dėl perdėto žinomo farmakodinaminio prukaloprido poveikio, įskaitant galvos skausmą, pykinimą ir viduriavimą. Specifinio gydymo perdozavus Resolor nėra. Perdozavimo atveju pacientai turi būti gydomi simptomaiškai ir, esant poreikiui, suteikiant

palaikomąsias priemones. Netenkant daug skysčių dėl viduriavimo arba vėmimo, gali reikėti koreguoti elektrolitų pusiausvyrą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistai nuo vidurių užkietėjimo, ATC kodas – A06AX05.

Veikimo mechanizmas

Prukaloopridas yra dihidrobenzofurankarboksamidas, pasižymintis prokinetiniu veikimu virškinimo trakte. Prukaloopridas – selektyvus, didelio afiniteto serotoninino (5-HT₄) receptorių agonistas, tikriausiai tai sąlygoja jo prokinetinį poveikį. *In vitro*, tik mažiausiai 150 kartų viršijant afiniškumo 5-HT₄ koncentraciją, stebėtas afiniškumas kitiems receptoriams. *In vivo* prukalooprido tyrimuose su žiurkėmis, skiriant didesnę nei 5 mg/kg dozę (apytikriai 30–70 kartų daugiau nei terapinė dozė), buvo išprovokuota hiperprolaktinemija, kurią sukėlė antagonistinis poveikis D2 receptoriams.

Šunims dėl serotoninino 5-HT₄ receptorių stimuliavimo, prukaloopridas paveikia storosios žarnos peristaltiką: preparatas stimuliuoja proksimalinę storosios žarnos judrumą paskatina skrandžio ir dvylikapirštės žarnos peristaltiką ir pagreitina vėlyvąjį skrandžio išsituštinimą. Be to, prukaloopridas sukelia didžiulius migruojančius susitraukimus. Tai tolygu žmonių storosios žarnos masės slinkimui ir skatina defekacijos procesą. Pastebėtas poveikis šunų virškinimo traktui – jautrumas selektyviam 5-HT₄ receptorių antagonistų sukeltam blokavimui: tai parodo, kad stebimas preparato poveikis pasireiškia dėl selektyvaus poveikio 5-HT₄ receptoriams.

Prukalooprido farmakodinaminis poveikis buvo patvirtintas manometrijos metodu atliekant atvirą, atsitiktinių imčių, kryžminį, vertintojams aklą tyrimą su žmonėmis, kuriuos vargina lėtinis vidurių užkietėjimas. Tyrimo metu buvo tiriamas prukalooprido 2 mg ir osmosinių vidurių laisvinančių vaistinių preparatų poveikis storosios žarnos peristaltikai, vertinamiems pagal storosios žarnos aukštos amplitudės sklindančių susitraukimų (AASS, žinomų kaip didieji migruojantys susitraukimai) skaičių. Prukalooprido sukeliamą prokinetinę stimuliaciją, palyginti su gydymu nuo vidurių užkietėjimo osmosinio poveikio vaistiniais preparatais, padidino storosios žarnos peristaltiką, vertinamą pagal AASS skaičių, per pirmąsias 12 valandų po tiriamojo preparato pavartojimo. Šio veikimo mechanizmo klinikinė reikšmė ar nauda, lyginant su kitais vidurių laisvinančiais vaistiniais preparatais, tirtos nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų populiacija

Resolor veiksmingumas įrodytas trijuose daugiacentriuose, randomizuotuose, dvigubai akluose, 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtinio vidurių užkietėjimo varginami tiriamieji (n=1 279 Resolor grupėje, iš kurių 1 124 – moterys ir 155 – vyrai). Kiekviename iš šių tyrimų buvo tirtos 2 mg ir 4 mg kartą per parą Resolor dozės. Pirminė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo dalis (%) tiriamųjų, kuriems pasiekiamas normalus tuštinimosi dažnis, apibūdinamas kaip trys ar daugiau spontanių pilnaverčių tuštinimųsi (SPT) per savaitę, per 12 savaičių trukmės gydymo laikotarpį.

Pacienčių, kurioms vidurių laisvinančių preparatų poveikis yra nepakankamas, gydomų rekomenduojama 2 mg Resolor doze (n=458), pasiekusių vidutiniškai ≥ 3 SPT per savaitę, buvo 31,0 % (po 4 savaičių) ir 24,7 % (po 12 savaičių), lyginant su placebo, kurį vartojo tikslinis efektyvumas pasiektas atitinkamai 8,6 % (po 4 savaičių) ir 9,2 % (po 12 savaičių). Kliniškai reikšmingas pagerėjimas ≥ 1 SPT per savaitę, kuris buvo svarbiausia antrinė vertinamoji veiksmingumo baigtis, buvo pasiektas 51,0 % (po 4 savaičių) ir 44,2 % (po 12 savaičių) pacientų, vartojančių 2 mg Resolor dozę, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, kuriems šis tikslas pasiektas atitinkamai 21,7 % (po 4 savaičių) ir 22,6 % (po 12 savaičių).

Taip pat nustatyta, kad Resolor poveikis spontaniniam pilnaverčiam tuštinimuisi (SPT) yra statistiškai pranašesnis už placebo tai pacientų daliai, kuriai per 12 savaičių gydymo laikotarpį nustatytas ≥ 1 SPT padidėjimas per savaitę. 12 savaitę 68,3 % pacientų, gydytų 2 mg Resolor, nustatytas vidutinis ≥ 1 SPT padidėjimas per savaitę, palyginti su 37,0 % placebo gydytų pacientų ($p < 0,001$, palyginti su placebo).

Visuose trijuose klinikiniuose tyrimuose skiriant gydymą Resolor stebėtas ženklus pagerėjimas pagal patvirtintus ir tai ligai būdingų simptomų rodiklius (PAC-SYM), įskaitant pilvo (pūtimo, diskomforto, skausmo ir spazmų), išmatų (nepilnaverčių tuštinimusi, netikro varymo tuštintis, stanginimosi, per kietų, per mažo kiekio) ir tiesiosios žarnos (skausmingo tuštinimosi, deginimo, kraujavimo/drėskimo) simptomus, vertinamus 4 ir 12 savaitę. 4 savaitę pacientų, kuriems nustatytas ≥ 1 pagerėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu, pagal PAC-SYM pilvo, išmatų ir tiesiosios žarnos simptomų poskales, dalis sudarė atitinkamai 41,3 %, 41,6 % ir 31,3 % pacientų, gydytų Resolor 2 mg doze, palyginti su 26,9 %, 24,4 % ir 22,9 % pacientų, gydytų placebo. Panašūs rezultatai nustatyti 12 savaitę: atitinkamai 43,4 %, 42,9 % ir 31,7 % 2 mg Resolor doze gydytų pacientų grupėje ir 26,9 %, 27,2 % bei 23,4 % placebo gydytų pacientų grupėje ($p < 0,001$, palyginti su placebo).

Nustatyta didelė nauda pagal daugelį gyvenimo kokybės rodiklių, tokių kaip pasitenkinimas gydymu ir tuštinimusi, fizinis ir psichosocialinis diskomfortas ir nerimas bei susirūpinimas, kurie taip pat buvo vertinami 4 ir 12 gydymo savaitę. 4 savaitę pacientų, kuriems nustatytas ≥ 1 pagerėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu, pagal Paciento vidurių užkietėjimo ir pasitenkinimo gyvenimo kokybe įvertinimo poskalę (PAC-QOL), dalis sudarė atitinkamai 47,7 % pacientų, gydytų Resolor 2 mg doze, grupėje ir 20,2 % pacientų, gydytų placebo. Panašūs rezultatai nustatyti 12 savaitę: 46,9 % 2 mg Resolor doze gydytų pacientų grupėje ir 19,0 % placebo gydytų pacientų grupėje ($p < 0,001$, palyginti su placebo).

Be to, Resolor veiksmingumas, saugumas ir toleravimas pacientams vyrams, kuriuos vargina lėtinis vidurių užkietėjimas, buvo vertinamas 12 savaičių trukmės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamo tyrimo metu ($N = 370$). Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo pasiekta: statistiškai reikšmingam didesniam tiriamųjų procentui Resolor grupėje (37,9 %) pasireiškė vidutiniškai ≥ 3 SVT per savaitę, palyginti su tiriamaisiais placebo grupėje (17,7 %) ($p < 0,0001$) 12 savaičių trukmės dvigubai aklų gydymo laikotarpiu.

Ilgalaikis tyrimas

Resolor veiksmingumas ir saugumas pacientams (≥ 18 metų amžiaus), sergantiems lėtiniu vidurių užkietėjimu, buvo vertinamas 24 savaičių trukmės daugiacentriame, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrimo metu ($N = 361$). Pacientų, kurie per savaitę vidutiniškai ≥ 3 kartus spontaniškai visiškai tuštinosi (SVT) (t. y. reagavo į gydymą) 24 savaičių dvigubai aklų gydymo etapo metu skaičius nebuvo statistiškai skirtingas ($p = 0,367$) tarp Resolor (25,1 %) ir placebo (20,7 %) vartojusių pacientų grupių. Skirtumas tarp tyrimo grupių vidutiniško ≥ 3 kartų per savaitę SVT dažnio atžvilgiu nebuvo statistiškai reikšmingas 1–12 savaičių laikotarpyje; tai nesutampa su 5 kitais daugiacentriais, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklais, 12 savaičių, placebo kontroliuojamais tyrimais, kurie suaugusiems pacientams parodė preparato veiksmingumą šiame laikotarpyje. Todėl šis tyrimas laikomas nesprendžiamuoju veiksmingumo atžvilgiu. Tačiau duomenų, apimančių kitus dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus, 12 savaičių tyrimus, visuma patvirtina Resolor veiksmingumą. Resolor saugumas šiame 24 savaičių tyrimo atitiko ankstesniuose 12 savaičių tyrimuose stebėtą saugumą.

Įrodyta, kad Resolor nesukelia rikošeto fenomeno ir neskatina priklausomybės.

Išsamus QT tyrimas

Buvo atliktas išsamus QT tyrimas, siekiant įvertinti Resolor poveikį QT intervalui, skiriant terapinę (2 mg) ir didesnę nei terapinę (10 mg) dozę ir palyginant su placebo poveikiu bei teigiama kontrole. Šis tyrimas, nepriklausomai nuo preparato dozės, neparodė ženklesnio skirtumo tarp Resolor ir placebo, remiantis QT vidurkio matavimu ir „dantelių“ analize. Tai patvirtino dviejų placebo kontroliuojamų QT tyrimų rezultatai. Dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamų su QT intervalu ir skilveliniais ritmo sutrikimais susijusių reiškinių dažnis buvo mažas ir panašus į placebo.

Vaikų populiacija

Resolor veiksmingumas ir saugumas vaikams (nuo 6 mėnesių iki 18 metų amžiaus), sergantiems funkciniu vidurių užkietėjimu, buvo vertinamas 8 savaitių trukmės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu (N=213), po kurio buvo vertinamas atviro palyginamojo kontroliuojamo (polietilenglikoliu 4000) 24 savaitių (N=197) trukmės tyrimo 16 savaitę. ≤ 50 kg sveriantiems vaikams iš pradžių buvo paskirta 0,04 mg/kg/per parą dozė, titruojama nuo 0,02 iki 0,06 mg/kg/per parą (iki didžiausios 2 mg paros dozės), kuri buvo sugirdyta Resolor geriamojo tirpalo pavidalu arba jį atitinkančio placebo pavidalu. > 50 kg sveriantys vaikai vartojo 2 mg per parą Resolor tablečių arba jį atitinkantį placebo.

Atsakas į gydymą buvo apibrėžtas kaip vidutiniškai ≥ 3 spontaniški tuštinimai (ST) per savaitę ir vidutiniškai ≤ 1 išmatų nelaikymo epizodas per 2 savaites. Tyrimo rezultatai parodė, kad veiksmingumas nesiskiria Resolor ir placebo grupėse, kuriose atsako dažnis atitinkamai sudarė 17 % ir 17,8 % (P=0,9002). Resolor buvo gerai toleruojamas. Tiriamųjų skaičius, kuriems pasireiškė bent 1 su gydymu susijęs nepageidaujamas reiškinys (GSNR) buvo panašus gydymo Resolor grupėje (69,8 %) ir placebo grupėje (60,7 %). Apskirtai, Resolor saugumo duomenys vaikams ir suaugusiems buvo tokie patys.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Prukalopridas greitai absorbuojamas; sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 2 mg dozę, C_{max} pasiekama per 2–3 valandas. Absoliutus biologinis prieinamumas išgėrus vaistinio preparato yra > 90 %. Kartu valgomas maistas įtakos geriamo prukaloprido biologiniam prieinamumui neturi.

Pasiskirstymas

Prukalopridas plačiai pasiskirsto, jo pastovaus pasiskirstymo tūris (V_{dss}) yra 567 litrai. Apie 30 % prukaloprido jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Metabolizmas nėra pagrindinis prukaloprido pašalinimo kelias. *In vitro* nustatyta, kad metabolizmas žmogaus kepenyse yra labai lėtas, aptinkamas tik minimalus metabolitų kiekis. Geriamų radioaktyviais jonais žymėto prukaloprido dozių tyrimo metu nedideliais kiekiais šlapime ir išmatose aptikti septyni metabolitai. Kiekybiškai svarbiausias išsiskiriantis iš organizmo metabolitas R107504 sudarė 3,2 % ir 3,1 % dozės atitinkamai šlapime ir išmatose. Kiti šlapime ir išmatose nustatyti ir kiekybiškai įvertinti metabolitai buvo R084536 (susidaręs N-dealkilinimo būdu), sudarantis 3 % dozės, bei produktai, susidarę hidroksilinimo (3 % dozės) ir N-oksidacijos (2 % dozės) metu. Nepakitusi veiklioji medžiaga sudarė iki 92–94 % bendrojo radioaktyvumo plazmoje. Nedidelę dalį plazmoje sudarė metabolitai R107504, R084536 ir R104065 (susidarę O-demetilinimo būdu).

Pašalinimas

Didelė dalis veikliosios medžiagos pašalinama nepakitusi (60–65 % suvartotos dozės šlapime ir maždaug 5 % išmatose). Nepakitusio prukaloprido išskyrimą per inkstus sudaro tiek pasyvi filtracija, tiek aktyvi sekrecija. Prukaloprido plazmos klirensas vidutiniškai siekia 317 ml/min. Galutinis pusinės eliminacijos laikas yra apytiksliai 1 para. Pastovi koncentracija pasiekama per tris ar keturias paras. Vartojant 2 mg prukaloprido kartą per parą, pastovi koncentracija plazmoje svyruoja tarp minimalios ir maksimalios vertės – atitinkamai 2,5 ir 7 ng/ml. Kaupimosi dydis skiriant vaistą kartą per parą svyruoja nuo 1,9 iki 2,3. Prukaloprido farmakokinetika yra dozei proporcinga esant terapiniam intervalui ir jį viršijant (tirta iki 20 mg). Prukaloprido vartojimas kartą per parą ilgalaikio gydymo metu rodo nuo laiko nepriklausančias kinetines savybes.

Specialios pacientų grupės

Pacientų grupių farmakokinetika

Pacientų grupių farmakokinetikos tyrimai parodė, kad bendrasis prukaloprido klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu, tačiau amžius, kūno masė, lytis ar rasė įtakos neturi.

Senyvi žmonės

Skiriant 1 mg kartą per parą, maksimali prukaloprido koncentracija plazmoje ir (AUC) senyviems žmonėms buvo nuo 26 % iki 28 % didesnė nei jaunų suaugusiųjų tiriamųjų grupėje. Tai gali būti siejama su susilpnėjusia inkstų funkcija senyviems žmonėms.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali, prukaloprido koncentracija plazmoje po vienkartinės 2 mg dozės buvo atitinkamai 25 % ir 51 % didesnė tiriamiesiems su lengvu (Cl_{CR} 50-79 ml/min) ir vidutinio (Cl_{CR} 25-49 ml/min) sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu. Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), koncentracija plazmoje buvo 2,3 karto didesnė nei sveikiems tiriamiesiems (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Apie 35 % šalinama ne pro inkstus. Atliekant nedidelį farmakokinetikos tyrimą, pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, prukaloprido C_{max} ir AUC buvo vidutiniškai 10–20 % didesnė, nei sveikiems tiriamiesiems (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Išplėstiniai farmakologinio saugumo tyrimai, kurių metu ypatingas dėmesys skirtas širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliams vertinti, didesnių hemodinamikos ir EKG rodiklių (QTc intervalas) pokyčių neparodė, išskyrus saikingą širdies susitraukimo dažnio ir kraujospūdžio padidėjimą, anestetikais slopinamoms kiaulėms suleidus preparato į veną. Kraujospūdžio padidėjimas pastebėtas ir sąmoningiems šunims, suleidus vaistinio preparato boliusu į veną, nors tai nebuvo pastebėta skiriant preparato anestetikais slopinamiems šunims arba šunims, kuriems tokia pati preparato koncentracija plazmoje pasiekta duodant vaisto išgerti. Po odą leidžiamo preparato toksinio poveikio naujagimiams/jaunikliams tyrimas su 7–55 dienų amžiaus žiurkėms parodė, kad nesukeliančios nepageidaujamo poveikio dozės riba buvo 10 mg/kg per parą. AUC_{0-24h} poveikio santykis prie nesukeliančios nepageidaujamo poveikio ribos, palyginus su žmonių vaikais (vartojančiais maždaug 0,04 mg/kg per parą dozę), buvo tarp 21 ir 71, tokiu būdu buvo nustatytos tinkamo klinikinės dozės saugumo ribos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Triacetinas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/aluminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės (pažymėtos savaitės dienos), kuriose yra 7 tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 arba 84 x 1 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. spalio 15 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta birželio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Resolor 2 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg prukaloprido (sukcinato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 156,75 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rožinės, apvalios, abipus išgaubtos tabletės, vienoje tabletės pusėje yra žyma „PRU 2“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Resolor skirtas simptominiam lėtinio vidurių užkietėjimo gydymui suaugusiems, kuriems vidurius laisvinančių vaistinių preparatų poveikis yra nepakankamas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems. Po 2 mg vieną kartą per parą kartu su maistu arba nevalgius, bet kuriuo paros metu.

Dėl specifinio prukaloprido veikimo pobūdžio (peristaltikos stimuliavimo) viršijus rekomenduojamą 2 mg paros dozę veiksmingumo padidėjimo nesitikima.

Jeigu po 4 gydymo savaitių, vartojant prukaloprido vieną kartą per parą, gydymas yra neveiksmingas, pacientą reikia pakartotinai ištirti ir pakartotinai įvertinti preparato vartojimo naudą.

Prukaloprido veiksmingumas buvo nustatytas dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu, skiriant jo iki 3 mėnesių. Placebo kontroliuojamuose tyrimuose preparato veiksmingumas vartojant ilgiau nei tris mėnesius nustatytas nebuvo (žr. 5.1 skyrių). Ilgesnio gydymo atveju reikia reguliariai pakartotinai vertinti tolimesnio gydymo naudą.

Specialiosios populiacijos

Senyviems žmonėms (>65 metų amžiaus): Pradžioje vartoti po 1 mg vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių); esant poreikiui, dozė gali būti didinama iki 2 mg vieną kartą per parą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi: Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (GFG <30 ml/min/1,73 m²), skiriama 1 mg vaistinio preparato kartą per parą (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi: Pacientams, kuriems yra sunkus (Child-Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, iš pradžių skiriama kartą per parą 1 mg dozė, kurią po to galima didinti iki 2 mg, jei reikia padidinti veiksmingumą ir jei 1 mg dozė gerai toleruojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Pacientams, sergantiems lengvu arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija: Resolor negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Inkstų funkcijos sutrikimas, dėl kurio atliekama dializė.
- Žarnos perforacija arba obstrukcija dėl struktūrinių arba funkcinių žarnos sienelės sutrikimų, obstrukcinis žarnų nepraeinamumas, sunkios virškinimo trakto uždegiminės būklės, tokios kaip Krono liga ir opinis kolitas arba toksinis storosios ir (arba) tiesiosios žarnos išsiplėtimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Išskyrimas pro inkstus – pagrindinis prukaloprido pašalinimo kelias (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama vartoti 1 mg dozę (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus (Child-Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, Resolor turi būti skiriamas atsargiai, nes duomenų apie vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka (žr. 4.2 skyrių).

Yra nedaug informacijos apie Resolor vartojimo pacientams, sergantiems sunkiomis ir kliniškai nestabiliomis lydinčiomis ligomis (pvz., širdies ir kraujagyslių arba plaučių ligomis, neurologiniais arba psichikos sutrikimais, vėžiu arba AIDS ir kitais endokrininiais sutrikimais), saugumą ir veiksmingumą. Resolor tokio pobūdžio ligomis sergantiems pacientams turi būti skiriamas atsargiai, ypač pacientams, kuriems yra buvę širdies ritmo sutrikimų arba kurie yra sirgę išemine širdies ir kraujagyslių liga.

Sunkaus viduriavimo atveju geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas gali būti sumažėjęs, todėl, siekiant išvengti pastojimo, rekomenduojama naudotis papildomu kontracepcijos metodu (žiūrėkite informaciją apie geriamos kontracepcijos skyrimą).

Tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Prukalopridas pasižymi žemu farmakokinetinės sąveikos potencialu. Didžioji preparato dalis pašalinama nepakitusi su šlapimu (apie 60 % dozės); *in vitro* metabolizmas yra labai lėtas.

In vitro tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis metu gydymui reikšmingos prukaloprido koncentracijos neslopina specifinio CYP450 aktyvumo.

Nors prukalopridas gali būti silpnas P-glikoproteino (P-gp) substratas, vaistinio preparato koncentracijai atitinkant terapinį intervalą, preparatas nėra P-gp inhibitorius.

Prukaloprido poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Kartu su prukalopridu vartojant eritromiciną, pastebėtas eritromicino koncentracijos plazmoje padidėjimas 30 %. Šios sąveikos mechanizmas nėra aiškus.

Prukalopridas nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio varfarino, digoksino, alkoholio, paroksetino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai.

Kitų vaistinių preparatų poveikis prukaloprido farmakokinetikai

Ketokonazolas (200 mg du kartus per /parą) yra stiprus CYP3A4 ir P-gp inhibitorius, padidina prukaloprido sisteminę ekspoziciją apytikriai 40 %. Šis poveikis yra pernelyg mažas ir yra kliniškai nereikšmingas. Panašaus reikšmingumo sąveikos galima tikėtis ir su kitais stipriais P-gp inhibitoriais, tokiais kaip verapamilis, ciklosporinas A ir chinidinas.

Terapinės probenecido, cimetidino, eritromicino ir paroksetino dozės įtakos prukaloprido farmakokinetikai nedaro.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo prukalopridu metu.

Nėštumas

Duomenų apie prukaloprido skyrimą nėščiosioms yra nedaug. Klinikinių tyrimų metu stebėti savaiminio persileidimo atvejai, tačiau, esant kitiems rizikos veiksniams, sąsaja su prukalopridu lieka nežinoma. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai (įskaitant nėštumo eigą, embriono ar vaisiaus vystymąsi, gimdymą ar postnatalinį vystymąsi) neparodė (žr. 5.3 skyrių). Resolor nėštumo metu ir kontraceptinių priemonių nenaudojančioms vaisingo amžiaus moterims vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Tyrimas su žmonėmis parodė, kad prukalopridas išsiskiria į motinos pieną. Vartojant Resolor terapinėmis dozėmis, poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima. Kadangi duomenų apie vartojimą moterims, aktyviai maitinančioms krūtimi Resolor vartojimo metu, nėra, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti Resolor terapiją, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui ir į terapijos naudą moteriai.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad poveikio patinėlių ar patelių vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Resolor gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, kadangi klinikinių tyrimų metu buvo stebimas svaigimas ir nuovargis, ypatingai pirmą gydymo parą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis 17 dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų integruotos analizės duomenimis, Resolor buvo vartojamas per burną apytiksliai 3 300 pacientų, sergančių lėtiniu vidurių užkietėjimu. Iš jų daugiau nei 1 500 pacientų vartojo rekomenduojamą 2 mg per parą Resolor dozę, o maždaug 1 360 pacientų buvo gydomi 4 mg prukaloprido per parą. Dažniausios su gydymu Resolor 2 mg doze susijusios nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas (17,8 %) ir virškinimo trakto simptomai (pilvo skausmas (13,7 %), pykinimas (13,7 %) ir viduriavimas (12,0 %)). Nepageidaujamos reakcijos daugiausia pasireiškia gydymo pradžioje ir paprastai, tęsiant gydymą, išnyksta per kelias dienas. Apie kitas nepageidaujamas reakcijas pranešama retkarčiais. Didžioji dalis nepageidaujamų reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias duomenys gauti kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, vartojant rekomenduojamą 2 mg dozę; dažnis suskirstytas į šias kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apskaičiuotas remiantis 17 dvigubai aklų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų integruotą analize.

1 lentelė: Su Resolor vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos		
Organų sistemų klasė	Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Drebulys, migrena
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Palpitacijos
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Galvos svaigimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas
	Dažnas	Vėmimas, dispepsija, dujų kaupimasis virškinimo trakte, neįprasti žarnyno garsai
	Nedažnas	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Poliakiurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Nuovargis
	Nedažnas	Karščiavimas, bendras negalavimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Po pirmos gydymo paros dažniausios nepageidaujamos reakcijos, vartojant Resolor ir placebą pasireiškė panašiu dažniu (dažnio skirtumas tarp prukaloprido ir placebo buvo ne daugiau nei 1 %), išskyrus pykinimą ir viduriavimą, kurie vis dėlto dažniau pasireiškė vartojant Resolor, tačiau buvo mažiau išreikšti (dažnio skirtumas tarp Resolor ir placebo atitinkamai buvo 1,3 % ir 3,4 %).

Palpitacijos pasireiškė 0,7 % placebą vartojusių pacientų, 0,9 % pacientų, vartojusių 1 mg prukaloprido, 0,9 % pacientų, vartojusių 2 mg prukaloprido ir 1,9 % pacientų, vartojusių 4 mg prukaloprido. Didžioji dalis pacientų tęsė prukaloprido vartojimą. Kaip ir pasireiškus bet kuriam naujam simptomui, pacientai turi aptarti naują palpitacijos epizodą su savo gydytoju.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Tyrime su sveikais savanoriais gydymas prukalopridu buvo gerai toleruojamas skiriant pagal schemą laipsniškai didinant dozę iki 20 mg kartą per parą (10 kartų daugiau nei rekomenduojama terapinė dozė). Perdozavimas gali pasireikšti simptomais dėl perdėto žinomo farmakodinaminio prukaloprido poveikio, įskaitant galvos skausmą, pykinimą ir viduriavimą. Specifinio gydymo perdozavus Resolor nėra. Perdozavimo atveju pacientai turi būti gydomi simptomiskai ir, esant poreikiui, suteikiant

palaikomąsias priemones. Netenkant daug skysčių dėl viduriavimo arba vėmimo, gali reikėti koreguoti elektrolitų pusiausvyrą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistai nuo vidurių užkietėjimo, ATC kodas – A06AX05.

Veikimo mechanizmas

Prukalopridas yra dihidrobenzofurankarboksamidas, pasižymintis prokinetiniu veikimu virškinimo trakte. Prukalopridas – selektyvus, didelio afiniteto serotonino (5-HT₄) receptorių agonistas, tikriausiai tai sąlygoja jo prokinetinį poveikį. *In vitro*, tik mažiausiai 150 kartų viršijant afiniškumo 5-HT₄ koncentraciją, stebėtas afiniškumas kitiems receptoriams. *In vivo* prukaloprido tyrimuose su žiurkėmis, skiriant didesnę nei 5 mg/kg dozę (apytikriai 30–70 kartų daugiau nei terapinė dozė), buvo išprovokuota hiperprolaktinemija, kurią sukėlė antagonistinis poveikis D2 receptoriams.

Šunims dėl serotonino 5-HT₄ receptorių stimuliavimo, prukalopridas paveikia storosios žarnos peristaltiką: preparatas stimuliuoja proksimalinį storosios žarnos judrumą paskatina skrandžio ir dvylikapirštės žarnos peristaltiką ir pagreitina vėlyvąjį skrandžio išsituštinimą. Be to, prukalopridas sukelia didžiulius migruojančius susitraukimus. Tai tolygu žmonių storosios žarnos masės slinkimui ir skatina defekacijos procesą. Pastebėtas poveikis šunų virškinimo traktui – jautrumas selektyviam 5-HT₄ receptorių antagonistų sukeltam blokavimui: tai parodo, kad stebimas preparato poveikis pasireiškia dėl selektyvaus poveikio 5-HT₄ receptoriams.

Prukaloprido farmakodinaminis poveikis buvo patvirtintas manometrijos metodu atliekant atvirą, atsitiktinių imčių, kryžminį, vertintojams aklą tyrimą su žmonėmis, kuriuos vargina lėtinis vidurių užkietėjimas. Tyrimo metu buvo tiriamas prukaloprido 2 mg ir osmosinių vidurių laisvinančių vaistinių preparatų poveikis storosios žarnos peristaltikai, vertinamiems pagal storosios žarnos aukštos amplitudės sklindančių susitraukimų (AASS, žinomų kaip didieji migruojantys susitraukimai) skaičių. Prukaloprido sukeliamą prokinetinę stimuliaciją, palyginti su gydymu nuo vidurių užkietėjimo osmosinio poveikio vaistiniais preparatais, padidino storosios žarnos peristaltiką, vertinamą pagal AASS skaičių, per pirmąsias 12 valandų po tiriamojo preparato pavartojimo. Šio veikimo mechanizmo klinikinė reikšmė ar nauda, lyginant su kitais vidurių laisvinančiais vaistiniais preparatais, tirtos nebuvo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų populiacija

Resolor veiksmingumas įrodytas trijuose daugiacentriuose, randomizuotuose, dvigubai akluose, 12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo lėtinio vidurių užkietėjimo varginami tiriamieji (n=1 279 Resolor grupėje, iš kurių 1 124 – moterys ir 155 – vyrai). Kiekviename iš šių tyrimų buvo tirtos 2 mg ir 4 mg kartą per parą Resolor dozės. Pirminė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo dalis (%) tiriamųjų, kuriems pasiekiamas normalus tuštinimosi dažnis, apibūdinamas kaip trys ar daugiau spontaninių pilnaverčių tuštinimųsi (SPT) per savaitę, per 12 savaičių trukmės gydymo laikotarpį.

Pacienčių, kurioms vidurių laisvinančių preparatų poveikis yra nepakankamas, gydymą rekomenduojama 2 mg Resolor doze (n=458), pasiekusių vidutiniškai ≥ 3 SPT per savaitę, buvo 31,0 % (po 4 savaičių) ir 24,7 % (po 12 savaičių), lyginant su placebo, kurį vartojant tikslinis efektyvumas pasiektas atitinkamai 8,6 % (po 4 savaičių) ir 9,2 % (po 12 savaičių). Kliniškai reikšmingas pagerėjimas ≥ 1 SPT per savaitę, kuris buvo svarbiausia antrinė vertinamoji veiksmingumo baigtis, buvo pasiektas 51,0 % (po 4 savaičių) ir 44,2 % (po 12 savaičių) pacientų, vartojančių 2 mg Resolor dozę, lyginant su placebo vartojusiais pacientais, kuriems šis tikslas pasiektas atitinkamai 21,7 % (po 4 savaičių) ir 22,6 % (po 12 savaičių).

Taip pat nustatyta, kad Resolor poveikis spontaniniam pilnaverčiam tuštinimuisi (SPT) yra statistiškai pranašesnis už placebo tai pacientų daliai, kuriai per 12 savaičių gydymo laikotarpį nustatytas ≥ 1 SPT padidėjimas per savaitę. 12 savaitę 68,3 % pacientų, gydytų 2 mg Resolor, nustatytas vidutinis ≥ 1 SPT padidėjimas per savaitę, palyginti su 37,0 % placebo gydytų pacientų ($p < 0,001$, palyginti su placebo).

Visuose trijuose klinikiniuose tyrimuose skiriant gydymą Resolor stebėtas ženklus pagerėjimas pagal patvirtintus ir tai ligai būdingų simptomų rodiklius (PAC-SYM), įskaitant pilvo (pūtimo, diskomforto, skausmo ir spazmų), išmatų (nepilnaverčių tuštinimusi, netikro varymo tuštintis, stanginimosi, per kietų, per mažo kiekio) ir tiesiosios žarnos (skausmingo tuštinimosi, deginimo, kraujavimo/drėskimo) simptomus, vertinamus 4 ir 12 savaitę. 4 savaitę pacientų, kuriems nustatytas ≥ 1 pagerėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu, pagal PAC-SYM pilvo, išmatų ir tiesiosios žarnos simptomų poskales, dalis sudarė atitinkamai 41,3 %, 41,6 % ir 31,3 % pacientų, gydytų Resolor 2 mg doze, palyginti su 26,9 %, 24,4 % ir 22,9 % pacientų, gydytų placebo. Panašūs rezultatai nustatyti 12 savaitę: atitinkamai 43,4 %, 42,9 % ir 31,7 % 2 mg Resolor doze gydytų pacientų grupėje ir 26,9 %, 27,2 % bei 23,4 % placebo gydytų pacientų grupėje ($p < 0,001$, palyginti su placebo).

Nustatyta didelė nauda pagal daugelį gyvenimo kokybės rodiklių, tokių kaip pasitenkinimas gydymu ir tuštinimusi, fizinis ir psichosocialinis diskomfortas ir nerimas bei susirūpinimas, kurie taip pat buvo vertinami 4 ir 12 gydymo savaitę. 4 savaitę pacientų, kuriems nustatytas ≥ 1 pagerėjimas, palyginti su pradiniu įvertinimu, pagal Paciento vidurių užkietėjimo ir pasitenkinimo gyvenimo kokybe įvertinimo poskalę (PAC-QOL), dalis sudarė atitinkamai 47,7 % pacientų, gydytų Resolor 2 mg doze, grupėje ir 20,2 % pacientų, gydytų placebo. Panašūs rezultatai nustatyti 12 savaitę: 46,9 % 2 mg Resolor doze gydytų pacientų grupėje ir 19,0 % placebo gydytų pacientų grupėje ($p < 0,001$, palyginti su placebo).

Be to, Resolor veiksmingumas, saugumas ir toleravimas pacientams vyrams, kuriuos vargina lėtinis vidurių užkietėjimas, buvo vertinamas 12 savaičių trukmės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamo tyrimo metu ($N = 370$). Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo pasiekta: statistiškai reikšmingam didesniam tiriamųjų procentui Resolor grupėje (37,9 %) pasireiškė vidutiniškai ≥ 3 SVT per savaitę, palyginti su tiriamaisiais placebo grupėje (17,7 %) ($p < 0,0001$) 12 savaičių trukmės dvigubai aklų gydymo laikotarpiu.

Ilgalaikis tyrimas

Resolor veiksmingumas ir saugumas pacientams (≥ 18 metų amžiaus), sergantiems lėtiniu vidurių užkietėjimu, buvo vertinamas 24 savaičių trukmės daugiacentriame, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime ($N = 361$). Pacientų, kurie per savaitę vidutiniškai ≥ 3 kartus spontaniškai visiškai tuštinosi (SVT) (t. y. reagavo į gydymą) 24 savaičių dvigubai aklų gydymo etapo metu skaičius nebuvo statistiškai skirtingas ($p = 0,367$) tarp Resolor (25,1 %) ir placebo (20,7 %) vartojusių pacientų grupių. Skirtumas tarp tyrimo grupių vidutiniško ≥ 3 kartų per savaitę SVT dažnio atžvilgiu nebuvo statistiškai reikšmingas 1–12 savaičių laikotarpyje; tai nesutampa su 5 kitais daugiacentriais, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklais, 12 savaičių, placebo kontroliuojamais tyrimais, kurie suaugusiems pacientams parodė preparato veiksmingumą šiame laikotarpyje. Todėl šis tyrimas laikomas nesprendžiamuoju veiksmingumo atžvilgiu. Tačiau duomenų, apimančių kitus dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus, 12 savaičių tyrimus, visuma patvirtina Resolor veiksmingumą. Resolor saugumas šiame 24 savaičių tyrime atitiko ankstesniuose 12 savaičių tyrimuose stebėtą saugumą.

Įrodyta, kad Resolor nesukelia rikošeto fenomeno ir neskatina priklausomybės.

Išsamus QT tyrimas

Buvo atliktas išsamus QT tyrimas, siekiant įvertinti Resolor poveikį QT intervalui, skiriant terapinę (2 mg) ir didesnę nei terapinę (10 mg) dozę ir palyginant su placebo poveikiu bei teigiama kontrole. Šis tyrimas, nepriklausomai nuo preparato dozės, neparodė ženklesnio skirtumo tarp Resolor ir placebo, remiantis QT vidurkio matavimu ir „dantelių“ analize. Tai patvirtino dviejų placebo kontroliuojamų QT tyrimų rezultatai. Dvigubai akluose klinikiniuose tyrimuose nepageidaujamų su QT intervalu ir skilveliniais ritmo sutrikimais susijusių reiškinių dažnis buvo mažas ir panašus į placebo.

Vaikų populiacija

Resolor veiksmingumas ir saugumas vaikams (nuo 6 mėnesių iki 18 metų amžiaus), sergantiems funkciniu vidurių užkietėjimu, buvo vertinamas 8 savaitių trukmės dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu (N=213), po kurio buvo vertinamas atviro palyginamojo kontroliuojamo (polietilenglikoliu 4000) 24 savaitių (N=197) trukmės tyrimo 16 savaitę. ≤ 50 kg sveriantiems vaikams iš pradžių buvo paskirta 0,04 mg/kg/per parą dozė, titruojama nuo 0,02 iki 0,06 mg/kg/per parą (iki didžiausios 2 mg paros dozės), kuri buvo sugirdyta Resolor geriamojo tirpalo pavidalu arba jį atitinkančio placebo pavidalu. > 50 kg sveriantys vaikai vartojo 2 mg per parą Resolor tablečių arba jį atitinkantį placebo.

Atsakas į gydymą buvo apibrėžtas kaip vidutiniškai ≥ 3 spontaniški tuštinimai (ST) per savaitę ir vidutiniškai ≤ 1 išmatų nelaikymo epizodas per 2 savaites. Tyrimo rezultatai parodė, kad veiksmingumas nesiskiria Resolor ir placebo grupėse, kuriose atsako dažnis atitinkamai sudarė 17 % ir 17,8 % (P=0,9002). Resolor buvo gerai toleruojamas. Tiriamųjų skaičius, kuriems pasireiškė bent 1 su gydymu susijęs nepageidaujamas reiškinys (GSNR) buvo panašus gydymo Resolor grupėje (69,8 %) ir placebo grupėje (60,7 %). Apskirtai, Resolor saugumo duomenys vaikams ir suaugusiems buvo tokie patys.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Prukalopridas greitai absorbuojamas; sveikiems tiriamiesiems išgėrus vienkartinę 2 mg dozę, C_{max} pasiekama per 2–3 valandas. Absoliutus biologinis prieinamumas išgėrus vaistinio preparato yra > 90 %. Kartu valgomas maistas įtakos geriamo prukaloprido biologiniam prieinamumui neturi.

Pasiskirstymas

Prukalopridas plačiai pasiskirsto, jo pastovaus pasiskirstymo tūris (V_{dss}) yra 567 litrai. Apie 30 % prukaloprido jungiasi su plazmos baltymais.

Biotransformacija

Metabolizmas nėra pagrindinis prukaloprido pašalinimo kelias. *In vitro* nustatyta, kad metabolizmas žmogaus kepenyse yra labai lėtas, aptinkamas tik minimalus metabolitų kiekis. Geriamų radioaktyviais jonais žymėto prukaloprido dozių tyrimo metu nedideliais kiekiais šlapime ir išmatose aptikti septyni metabolitai. Kiekybiškai svarbiausias išsiskiriantis iš organizmo metabolitas R107504 sudarė 3,2 % ir 3,1 % dozės atitinkamai šlapime ir išmatose. Kiti šlapime ir išmatose nustatyti ir kiekybiškai įvertinti metabolitai buvo R084536 (susidaręs N-dealkilinimo būdu), sudarantis 3 % dozės, bei produktai, susidarę hidroksilinimo (3 % dozės) ir N-oksidacijos (2 % dozės) metu. Nepakitusi veiklioji medžiaga sudarė iki 92–94 % bendrojo radioaktyvumo plazmoje. Nedidelę dalį plazmoje sudarė metabolitai R107504, R084536 ir R104065 (susidarę O-demetilavimo būdu).

Pašalinimas

Didelė dalis veikliosios medžiagos pašalinama nepakitusi (60–65 % suvartotos dozės šlapime ir maždaug 5 % išmatose). Nepakitusio prukaloprido išskyrimą per inkstus sudaro tiek pasyvi filtracija, tiek aktyvi sekrecija. Prukaloprido plazmos klirensas vidutiniškai siekia 317 ml/min. Galutinis pusinės eliminacijos laikas yra apytiksliai 1 para. Pastovi koncentracija pasiekama per tris ar keturias paras. Vartojant 2 mg prukaloprido kartą per parą, pastovi koncentracija plazmoje svyruoja tarp minimalios ir maksimalios vertės – atitinkamai 2,5 ir 7 ng/ml. Kaupimosi dydis skiriant vaistą kartą per parą svyruoja nuo 1,9 iki 2,3. Prukaloprido farmakokinetika yra dozei proporcinga esant terapiniam intervalui ir jį viršijant (tirta iki 20 mg). Prukaloprido vartojimas kartą per parą ilgalaikio gydymo metu rodo nuo laiko nepriklausančias kinetines savybes.

Specialios pacientų grupės

Pacientų grupių farmakokinetika

Pacientų grupių farmakokinetikos tyrimai parodė, kad bendrasis prukaloprido klirensas koreliuoja su kreatinino klirensu, tačiau amžius, kūno masė, lytis ar rasė įtakos neturi.

Senyvi žmonės

Skiriant 1 mg kartą per parą, maksimali prukaloprido koncentracija plazmoje ir (AUC) senyviems žmonėms buvo nuo 26 % iki 28 % didesnė nei jaunų suaugusiųjų tiriamųjų grupėje. Tai gali būti siejama su susilpnėjusia inkstų funkcija senyviems žmonėms.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali, prukaloprido koncentracija plazmoje po vienkartinės 2 mg dozės buvo atitinkamai 25 % ir 51 % didesnė tiriamiesiems su lengvu (Cl_{CR} 50-79 ml/min) ir vidutinio (Cl_{CR} 25-49 ml/min) sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu. Pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), koncentracija plazmoje buvo 2,3 karto didesnė nei sveikiems tiriamiesiems (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Apie 35 % šalinama ne pro inkstus. Atliekant nedidelį farmakokinetikos tyrimą, pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, prukaloprido C_{max} ir AUC buvo vidutiniškai 10–20 % didesnė, nei sveikiems tiriamiesiems (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Išplėstiniai farmakologinio saugumo tyrimai, kurių metu ypatingas dėmesys skirtas širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliams vertinti, didesnių hemodinamikos ir EKG rodiklių (QTc intervalas) pokyčių neparodė, išskyrus saikingą širdies susitraukimo dažnio ir kraujospūdžio padidėjimą, anestetikais slopinamoms kiaulėms suleidus preparato į veną. Kraujospūdžio padidėjimas pastebėtas ir sąmoningiems šunims, suleidus vaistinio preparato boliusu į veną, nors tai nebuvo pastebėta skiriant preparato anestetikais slopinamiems šunims arba šunims, kuriems tokia pati preparato koncentracija plazmoje pasiekta duodant vaisto išgerti. Po odą leidžiamo preparato toksinio poveikio naujagimiams/jaunikliams tyrimas su 7–55 dienų amžiaus žiurkėms parodė, kad nesukeliančios nepageidaujamo poveikio dozės riba buvo 10 mg/kg per parą. AUC_{0-24h} poveikio santykis prie nesukeliančios nepageidaujamo poveikio ribos, palyginus su žmonių vaikais (vartojančiais maždaug 0,04 mg/kg per parą dozę), buvo tarp 21 ir 71, tokiu būdu buvo nustatytos tinkamo klinikinės dozės saugumo ribos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Triacetinas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Indigokarmino aliuminio kraplakas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/aluminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės (pažymėtos savaitės dienos), kuriose yra 7 tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 arba 84 x 1 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2009 m. spalio 15 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta birželio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos orientacinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų interneto portale, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas teikiamas kasmet iki rinkodaros teisės galiojimo pratęsimo.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Resolor 1 mg plėvele dengtos tabletės
prukalopridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1 mg prukaloprido (sukcinato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Kitą informaciją rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 x 1 plėvele dengtos tabletės.
14 x 1 plėvele dengtų tablečių.
28 x 1 plėvele dengtos tabletės.
84 x 1 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Resolor 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Resolor 2 mg plėvele dengtos tabletės
prukalopridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg prukaloprido (sukcinato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Kitą informaciją rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 x 1 plėvele dengtos tabletės.
14 x 1 plėvele dengtų tablečių.
28 x 1 plėvele dengtos tabletės.
84 x 1 plėvele dengtos tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Resolor 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Resolor 1 mg tabletės
prukalopridas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

P A T K P n Š S

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Resolor 2 mg tabletės
prukalopridas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

P A T K P n Š S

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Resolor 1 mg plėvele dengtos tabletės

Resolor 2 mg plėvele dengtos tabletės

Prukaloipridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Resolor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Resolor
3. Kaip vartoti Resolor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Resolor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Resolor ir kam jis vartojamas

Resolor sudėtyje yra veikliosios medžiagos prukaloiprido.

Resolor priklauso vaistų, skatinančių žarnų peristaltiką (virškinimo trakto prokinetikų), grupei. Jis veikia žarnos raumeninę sienelę ir padeda atkurti normalią žarnos funkciją. Resolor vartojamas lėtiniam vidurių užkietėjimui gydyti suaugusiems, kuriems vidurius laisvinančių preparatų poveikis yra nepakankamas.

Negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Resolor

Resolor vartoti negalima

- jeigu yra alergija prukaloipridui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu atliekama inkstų dializė;
- jeigu yra žarnos perforacija arba žarnos sienelės obstrukcija, sunkus virškinimo trakto uždegimas, pvz., Krono liga, opinis kolitas arba toksinis storosios ir (arba) tiesiosios žarnos išsiplėtimas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Resolor.

Vartojant Resolor specialių atsargumo priemonių imtis bei pasitarti su gydytoju reikia :

- jeigu sergate sunkia inkstų liga;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- u šiuo metu gydytojas Jus prižiūri dėl sunkaus sveikatos sutrikimo, pvz., plaučių arba širdies ligos, nervų sistemos arba psichikos sutrikimų, vėžio, AIDS arba hormonini sutrikimų.

Jeigu Jums pasireiškė sunkus viduriavimas, kontraceptinės tabletės gali būti nepakankamai veiksmingos, todėl rekomenduojama naudotis papildomą kontracepcijos metoda. Žiūrėkite Jūsų vartojamų kontraceptinių tablečių pakuotės lapelyje pateiktas instrukcijas.

Kiti vaistai ir Resolor

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Resolor vartojimas su maistu ir gėrimais

Resolor gali būti vartojamas kartu su maistu ir gėrimais arba be jų bet kuriuo paros metu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Resolor nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

- Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, pasakykite gydytojui.
- Kad išvengtumėte nėštumo, gydymo Resolor metu naudokite patikimą kontracepcijos metodą.
- Jeigu gydymo Resolor metu vis dėlto pastojote, pasakykite gydytojui.

Žindymo laikotarpiu prkalopridas gali patekti į motinos pieną. Gydymo Resolor metu žindyti nerekomenduojama. Apie tai pasikalbėkite su savogydytoju.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Resolor Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų. Tačiau kartais Resolor gali sukelti galvos svaigulį ir nuovargį, ypačiai pirmą gydymo parą; tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Resolor sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, prieš pradėdami vartoti šį vaistą kreipkitės į jį.

3. Kaip vartoti Resolor

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodyta pakuotės lapelyje arba Jums nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Resolor vartokite kiekvieną dieną tiek laiko, kiek skyrė gydytojas.

Praėjus 4 pirmosioms gydymo savaitėms ir vėliau periodiškai gydytojas gali norėti pakartotinai įvertinti jūsų būklę bei tęsiamo gydymo naudą.

Įprasta Resolor dozė daugeliui pacientų yra viena 2 mg tabletė, geriama kartą per parą.

Jeigu Jums daugiau nei 65 metai arba sergate sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, pradinė dozė yra viena 1 mg tabletė, geriama kartą per parą, esant poreikiui, jūsų gydytojas gali padidinti dozę iki 2 mg kartą per parą.

Jeigu sergate sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti vartoti mažesnę dozę, t. y., po vieną 1 mg tabletę per parą.

Didesnės nei rekomenduojama dozės vartojimas geresnio vaisto poveikio nesukels.

Resolor skiriamas tik suaugusiems; jo negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų amžiaus paaugliams.

Pavartojus per didelę Resolor dozę

Svarbu vartoti tokią vaisto dozę, kokią paskyrė gydytojas. Pavartojus per didelę Resolor dozę, Jums gali pasireikšti viduriavimas, galvos skausmas ir (arba) pykinimas. Viduriavimo atveju vartokite pakankamai vandens.

Pamiršus pavartoti Resolor

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Tiesiog vartokite kitą dozę įprastu metu.

Nustojus vartoti Resolor

Nustojus vartoti Resolor, vidurių užkietėjimo simptomai gali vėl atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis daugiausia pasireiškia gydymo pradžioje ir paprastai tęsiant gydymą išnyksta per kelias dienas.

Toliau pateiktas šalutinis poveikis pastebėtas labai dažnai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių): galvos skausmas, šleikštulio pojūtis, viduriavimas ir pilvo skausmas.

Toliau pateiktas šalutinis poveikis pastebėtas dažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių): sumažėjęs apetitas, galvos svaigulys, vėmimas, sutrikęs virškinimas (dispepsija), dujų kaupimasis žarnyne, neįprasti žarnyno garsai, nuovargis.

Taip pat buvo pastebėtas toliau nurodytas nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių): drebulys, sustiprėjęs širdies plakimas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, padažnėjęs šlapinimasis (poliakiurija), karščiavimas ir bloga savijauta. Jeigu jaučiate sustiprėjusį širdies plakimą, pasakykite savo gydytojui.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Resolor

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Resolor sudėtis

Veiklioji medžiaga yra prukalopridas.

Vienos Resolor 1 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje yra 1 mg prukaloprido (sukcinato pavidalu).

Vienos Resolor 2 mg plėvele dengtos tabletės sudėtyje 2 mg prukaloprido (sukcinato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra

laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje), mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, hipromeliozė, triacetinas, titano dioksidas (E171), makrogolis. 2 mg tabletės sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172), geltonojo geležies oksido (E172), indigokarmino aliuminio kraplako (E132).

Resolor išvaizda ir kiekis pakuotėje

Resolor, 1 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba beveik baltos, apvalios tabletės, vienoje tabletės pusėje yra žyma „PRU 1“.

Resolor, 2 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės, apvalios tabletės, vienoje tabletės pusėje yra žyma „PRU 2“.

Resolor tiekiamas aliuminio/aliuminio perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse (pažymėtos savaitės dienos), kuriose yra 7 tabletės. Kiekvienoje pakuotėje yra 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 arba 84 x 1 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Airija

Gamintojas

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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 ΕΛΛΑΣ 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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
http://www.ema.europa.eu_