

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 1 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu prukaloprydu).

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 150 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Białe do złamanej bieli, okrągłe, dwuwypukłe tabletki oznaczone „PRU 1” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Resolor jest wskazany w objawowym leczeniu przewlekłych zaparć u kobiet, u których stosowanie środków przeczyszczających nie przynosi dostatecznego złagodzenia dolegliwości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 2 mg raz na dobę.

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat): leczenie rozpoczyna się od dawki 1 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2); w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież: Resolor nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia do czasu uzyskania dalszych danych. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: dawka dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) wynosi 1 mg raz na dobę (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: dawka dla pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w klasyfikacji Child-Pugh) wynosi 1 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Z uwagi na specyficzny sposób działania prukaloprydu (pobudzanie motoryki propulsywnej) zwiększanie dawki dobowej wynoszącej 2 mg nie zwiększa raczej skuteczności leku. Jeśli stosowanie prukaloprydu raz na dobę przez okres 4 tygodni leczenia nie przynosi skutku, należy przeprowadzić ponowne badanie pacjenta i ponownie rozpatrzyć korzyści z kontynuacji leczenia.

Skuteczność prukaloprydu została ustalona w badaniach z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, trwających przez okres do 3 miesięcy. W przypadku przedłużonego stosowania należy dokonywać regularnej oceny korzyści leczenia.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Resolor są przeznaczone do stosowania doustnego i mogą być przyjmowane z posiłkiem lub niezależnie od posiłku o każdej porze dnia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności nerek z koniecznością dializy.
- Perforacja jelita lub zaparcie wynikające z zaburzeń budowy lub funkcji ściany jelita, niedrożność obturacyjna, ciężkie choroby zapalne przewodu pokarmowego, takie jak choroba Crohna, oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego i toksyczne rozdęcie okrężnicy/odbytnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Główną drogą eliminacji prukaloprydu jest wydzielanie przez nerki (patrz punkt 5.2). U osób z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki 1 mg (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi i niestabilnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi (np. chorobami wątroby, układu krążenia lub płuc, schorzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami psychicznymi, nowotworami złośliwymi, AIDS i innymi zaburzeniami endokrynologicznymi). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z takimi schorzeniami. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Resolor u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie.

W przypadku nasilonej biegunki skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona, zatem aby zapobiec przypadkom, w których doustne środki antykoncepcyjne mogą okazać się nieskuteczne, zaleca się zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji (patrz informacje dotyczące stosowania doustnego środka antykoncepcyjnego).

Jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby mogły mieć istotny klinicznie wpływ na metabolizm prukaloprydu i ekspozycję na lek u ludzi. Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaleca się niższą dawkę (patrz punkt 4.2).

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z badań *in vitro* wynika, że prukalopryd ma niski potencjał interakcji, a w stężeniach leczniczych nie wpływa na metabolizm równocześnie przyjmowanych produktów leczniczych, substratów CYP. Chociaż prukalopryd może być słabym substratem dla glikoproteiny P (P-gp), w stężeniach mających znaczenie kliniczne nie jest inhibitorem P-gp.

Ketokonazol (stosowany w dawce 200 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4 i P-gp doprowadza do zwiększenia pola pod krzywą (AUC) prukaloprydu o około 40%. Wpływ ten jest zbyt mały, aby miał znaczenie kliniczne i jest prawdopodobnie wynikiem hamowania transportu nerkowego pobudzanego przez P-gp. Interakcje o podobnym nasileniu, jak te obserwowane dla ketokonazolu, mogą także występować z innymi silnymi inhibitorami P-gp, takimi jak werapamil, cyklosporyna A i chinidyna. Prukalopryd jest prawdopodobnie wydzielany również przez inne transportery nerkowe. Zahamowanie wszystkich transporterów biorących udział w aktywnym wydzielaniu prukaloprydu (w tym z P-gp) mogłoby teoretycznie zwiększyć ekspozycję na lek nawet o 75%.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że prukalopryd nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę warfaryny, digoksyny, alkoholu i paroksetyny. Podczas równoczesnego podawania prukaloprydu obserwowano wzrost stężenia erytromycyny w osoczu o 30%. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany, ale z dostępnych danych wynika, że jest to skutek wysokiej zmienności wewnątrzsobniczej w farmakokinetyce erytromycyny, a nie bezpośredni wpływ prukaloprydu.

W dawkach leczniczych nie obserwowano wpływu probenecydu, cymetydyny, erytromycyny i paroksetyny na parametry farmakokinetyczne prukaloprydu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Resolor u pacjentów przyjmujących równocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

Z uwagi na mechanizm działania, stosowanie substancji atropinopodobnych może zmniejszyć wpływ prukaloprydu na receptor 5-HT₄.

Nie obserwowano interakcji z pokarmem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Istnieją ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania prukaloprydu w okresie ciąży. W trakcie badań klinicznych obserwowano przypadki samoistnych poronień, chociaż z uwagi na obecność innych czynników ryzyka, ich związek ze stosowaniem prukaloprydu jest nieznany. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia prukaloprydem stosować skuteczną antykoncepcję.

Laktacja

Prukalopryd jest wydzielany do mleka kobiecego. Jednak w przypadku stosowania dawek terapeutycznych produkt Resolor nie powinien mieć wpływu na karmione piersią noworodki/niemowlęta. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badaniach na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem prukaloprydu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas stosowania produktu Resolor, zwłaszcza w pierwszym dniu leczenia, mogą występować zawroty głowy i zmęczenie, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8)

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną produkt Resolor był podawany doustnie około 2 700 pacjentom z przewlekłymi zaparciami. Wśród tych pacjentów około 1 000 otrzymywało produkt Resolor w zalecanej dawce 2 mg raz na dobę, a u około 1 300 pacjentów stosowano dawkę 4 mg prukaloprydu raz na dobę. Całkowita ekspozycja w planie badań klinicznych przekroczyła 2 600 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu

Resolor są bóle głowy i objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, mdłości lub biegunka), z których każda dotyczy około 20% pacjentów. Reakcje niepożądane występują głównie na początku leczenia i zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni nieprzerwanego leczenia. Inne reakcje niepożądane były zgłaszane sporadycznie. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną podczas stosowania zalecanej dawki 2 mg zgłaszano następujące reakcje niepożądane z częstością określoną, jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono na podstawie danych z badania klinicznego z grupą kontrolną.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: drżenie

Zaburzenia serca

Niezbyt często: palpacje

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, biegunka, ból brzucha

Często: wymioty, niestrawność, krwawienia z odbytu, wzdęcia, nieprawidłowe szmery jelitowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: częstomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Niezbyt często: gorączka, złe samopoczucie

Po pierwszym dniu leczenia częstość występowania najczęstszych reakcji niepożądanych podczas leczenia produktem Resolor oraz podczas stosowania placebo była zbliżona (różnica w częstości występowania między prukaloprydem a placebo – poniżej 1%) z wyjątkiem nudności i biegunki, które występowały częściej podczas stosowania produktu Resolor, ale były słabiej wyrażone (różnica w częstości występowania pomiędzy produktem Resolor a placebo – od 1 do 3%).

Palpitacje zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy placebo, 1% pacjentów leczonych prukaloprydem w dawce 1 mg, 0,7% pacjentów przyjmujących prukalopryd w dawce 2 mg i 1,9% pacjentów, którzy otrzymywali prukalopryd w dawce 4 mg. Większość pacjentów kontynuowała leczenie prukaloprydem. Jak ma to miejsce w przypadku każdego nowego objawu, wystąpienie palpacji należy omówić z lekarzem prowadzącym.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stosowanie prukaloprydu w zwiększających się dawkach do 20 mg raz na dobę (10-krotnie wyższych niż zalecana dawka lecznicza) było dobrze tolerowane. Przedawkowanie może wywołać objawy wynikające z nasilenia znanych skutków farmakodynamicznych produktu leczniczego, takich jak ból głowy, nudności i biegunka. Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Resolor. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i środki podtrzymujące w zależności od potrzeby. Nadmierna utrata płynów w wyniku biegunki lub wymiotów może wymagać wyrównania zaburzeń elektrolitowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na receptory serotoninowe, kod ATC: A03AE04.

Mechanizm działania

Prukaloptyd to karboksamid diwodorobenzofuranu o właściwościach enterokinetycznych. Prukaloptyd jest wybiórczym agonistą receptorów serotoninowych (5-HT₄) o wysokim powinowactwie, co prawdopodobnie tłumaczy jego działanie enterokinetyczne. W badaniach *in vitro* powinowactwo do innych receptorów wykryto jedynie w stężeniach co najmniej 150-krotnie przekraczających jego zdolność wiązania receptorów 5-HT₄. W badaniach *in vivo* u szczurów prukaloptyd w dawkach powyżej 5 mg/kg (na poziomie i ponad 30-70 razy większych od ekspozycji klinicznej) wywołał hiperprolaktynemię wynikającą z antagonistycznego wpływu na receptor D2.

U psów prukaloptyd wywołuje zmiany modelu motoryki okrężnicy poprzez pobudzenie receptorów 5-HT₄: pobudza motorykę proksymalnego odcinka okrężnicy, zwiększa motorykę żołądka i dwunastnicy i przyspiesza opóźnione opróżnianie żołądkowe. Ponadto prukaloptyd pobudza olbrzymie skurcze wędrujące. Są one odpowiednikami masowych ruchów okrężnicy u ludzi i stanowią główną propulsywną siłę defekacji. Oddziaływania obserwowane w przewodzie pokarmowym psów są wrażliwe na hamowanie za pomocą wybiórczych antagonistów receptorów 5-HT₄, co wskazuje, że obserwowane działania są wywierane poprzez wybiórcze pobudzanie receptorów 5-HT₄.

Doświadczenie kliniczne

Skuteczność prukaloptydu ustalono w trwających 12 tygodni trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, do których włączono pacjentów z przewlekłymi zaparciami (grupa prukaloptydu n = 1 279, 1 124 kobiety, 155 mężczyzn). W każdym z tych badań oceniano dawki prukaloptydu 2 mg i 4 mg stosowane raz na dobę. Pierwszoplanowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji ruchów jelit, określonej jako średnio co najmniej trzy spontaniczne pełne ruchy jelit (ang. spontaneous complete bowel movements, SCBM) w tygodniu w okresie 12 tygodni leczenia. Dla obu dawek wykazano statystycznie istotną istotność (p<0,001) w porównaniu z placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym we wszystkich trzech badaniach i nie stwierdzono większych korzyści podczas stosowania dawki 4 mg w porównaniu z dawką 2 mg. Średnio co najmniej trzy SCBM na tydzień wystąpiły u 27,8% (w 4. tygodniu) i 23,6% (w 12. tygodniu) pacjentów leczonych zalecaną dawką prukaloptydu 2 mg, w porównaniu z 10,5% (w 4. tygodniu) i 11,3% (w 12. tygodniu) osób z grupy placebo. Najważniejszy drugoplanowy punkt końcowy skuteczności – znacząca klinicznie poprawa (≥ 1 SCBM na tydzień) – osiągnięto u 48,1% (w 4. tygodniu) i 43,1% (w tygodniu 12) pacjentów leczonych prukaloptydem w dawce 2 mg, w porównaniu z 23,4% (w 4. tygodniu) i 24,6% (w 12. tygodniu) pacjentów z grupy placebo.

We wszystkich trzech badaniach leczenie prukaloptydem wiązało się także z istotną poprawą w zwalidowanych i swoistych dla choroby kwestionariuszach (PAC SYM) obejmujących objawy dotyczące jamy brzusznej, stolca i odbytu, oceniane w 4. i 12. tygodniu. Podczas oceny w punktach czasowych (4. i 12. tydzień) obserwowano także istotną poprawę wielu wskaźników jakości życia, takich jak stopień zadowolenia z leczenia i zachowań jelit, dyskomfort fizyczny i psychospołeczny, strach i obawy.

Podczas stosowania prukaloptydu nie obserwowano zjawiska odbicia ani rozwoju uzależnienia.

Przeprowadzono dokładne badanie dotyczące QT, aby ocenić wpływ, jaki na odstęp QT wywiera prukaloptyd stosowany w dawce leczniczej (2 mg) i dawce podwyższonej (10 mg), w porównaniu z placebo i kontrolą pozytywną. Na podstawie pomiarów średniego QT i analizy wartości oddalonych w badaniu nie wykryto istotnych różnic pomiędzy prukaloptydem i placebo w żadnej ze stosowanych dawek. Potwierdza to wyniki dwóch badań dotyczących oceny QT z grupami kontrolnymi placebo.

W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą zdarzenia niepożądane związane ze zmianami QT i komorowe zaburzenia rytmu serca występowały rzadko i były porównywalne z wynikami uzyskanymi w grupie placebo.

Dane z badań przeprowadzonych metodą próby otwartej, trwających przez okres do 2,6 lat wskazują na długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność leku; jednak brak jest danych z badań z grupą kontrolną placebo dotyczących skuteczności w przypadku leczenia dłuższego niż 12 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Prukalopryd jest szybko wchłaniany; po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 2 mg osiąga C_{max} w czasie 2-3 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi >90 %. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną prukaloprydu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Prukalopryd ulega intensywnej dystrybucji i jego stała objętość dystrybucji (V_{dss}) wynosi 567 litrów. W około 30% prukalopryd wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm nie jest główną drogą eliminacji prukaloprydu. *In vitro* metabolizm wątrobowy u ludzi jest bardzo powolny i wykrywa się jedynie małe ilości metabolitów. W badaniu z zastosowaniem dawki doustnej znakowanego radioaktywnie prukaloprydu u ludzi wykryto małe ilości ośmiu metabolitów w moczu i kale. Główny metabolit (R107504, powstały w wyniku O-demetylacji i oksydacji powstałej reszty alkoholowej do kwasu karboksylowego) stanowi poniżej 4% dawki. Niezmieniona substancja czynna odpowiadała 85% całkowitej radioaktywności w osoczu i tylko małe ilości R107504 zostały wykryte w osoczu.

Wydalenie

Duża część substancji czynnej wydziela się w postaci niezmienionej (około 60% podanej dawki w moczu i co najmniej 6% w kale). Wydzielanie nerkowe niezmienionego prukaloprydu przebiega w procesie biernego przesączania i aktywnego wydzielania. Klirens prukaloprydu w osoczu wynosi średnio 317 ml/min. Okres półtrwania wynosi około 1 dzień. Stan stacjonarny uzyskuje się po 3–4 dniach. Po stosowaniu raz na dobę dawki 2 mg prukaloprydu stałe stężenie w osoczu waha się między wartościami najniższymi i najwyższymi, odpowiednio 2,5 ng/ml i 7 ng/ml. Stopień kumulacji po stosowaniu raz na dobę wynosi od 1,9 do 2,3. Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu są proporcjonalne do dawki w zakresie i poza zakresem terapeutycznym (badane do 20 mg). Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu stosowanego raz na dobę podczas przedłużonego leczenia są niezależne od czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne w populacji

W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji wykryto korelacje pomiędzy całkowitym klirensiem prukaloprydu i klirensiem kreatyniny, ale nie stwierdzono wpływu wieku, masy ciała, płci lub rasy.

Osoby w podeszłym wieku

Przy stosowaniu raz na dobę dawki w wysokości 1 mg szczytowe stężenia w osoczu i AUC prukaloprydu u osób w podeszłym wieku były o 26% do 28% wyższe niż u młodych osób dorosłych. Wpływ ten można przypisać słabszej czynności nerek u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek stężenia prukaloprydu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg były średnio 25% i 51% wyższe u osób z, odpowiednio, łagodnymi (Cl_{CR} 50-79 ml/min) i umiarkowanymi (Cl_{CR} 25-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) stężenia w osoczu były 2,3 razy wyższe niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Pozanerkowa eliminacja stanowi około 35% całkowitej eliminacji leku i jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby miały istotny klinicznie wpływ na farmakokinetykę prukaloprydu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 0,03 mg/kg dzieciom w wieku od 4 do 12 lat C_{max} prukaloprydu było porównywalne do C_{max} u osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg, natomiast nieograniczone AUC było o 30-40% mniejsze niż po podaniu dawki 2 mg u osób dorosłych. Nieograniczona ekspozycja była zbliżona w całym przedziale wiekowym (4-12 lat). Średni okres półtrwania w populacji pediatrycznej wynosił średnio około 19 godzin (zakres 11,6-26,8 godzin) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W przedłużonych seriach badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, w których szczególny nacisk położono na ocenę parametrów sercowo-naczyniowych, nie wykryto znaczących zmian parametrów hemodynamicznych ani zmian w zapisie czynności serca (QTc) poza niewielkim przyspieszeniem częstości akcji serca i wzrostem ciśnienia tętniczego, obserwowanymi u uśpionych świń po dożylnym podaniu leku, i wzrostem ciśnienia tętniczego u przytomnych psów po podaniu w bolusie dożylnym, czego nie obserwowano ani u uśpionych psów, ani po podaniu doustnym u psów po uzyskaniu zbliżonych stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe/blistry aluminiowe perforowane podzielne na pojedyncze dawki (z oznaczonymi dniami tygodnia) zawierające 7 tabletek. Każde opakowanie zawiera 28 x 1 tabletkę powlekana.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Movetis NV
Veedijk 58
B-2300 Turnhout
Belgia
E-mail: info@movetis.com

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 2 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu prukaloprydu).

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera 165 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki oznaczone „PRU 2” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Resolor jest wskazany w objawowym leczeniu przewlekłych zaparć u kobiet, u których stosowanie środków przeczyszczających nie przynosi dostatecznego złagodzenia dolegliwości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 2 mg raz na dobę.

Osoby w podeszłym wieku (>65 lat): leczenie rozpoczyna się od dawki 1 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2); w razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież: Resolor nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia do czasu uzyskania dalszych danych. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: dawka dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) wynosi 1 mg raz na dobę (patrz punkty 4.3 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: dawka dla pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w klasyfikacji Child-Pugh) wynosi 1 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Z uwagi na specyficzny sposób działania prukaloprydu (pobudzanie motoryki propulsywnej) zwiększanie dawki dobowej wynoszącej 2 mg nie zwiększa raczej skuteczności leku. Jeśli stosowanie prukaloprydu raz na dobę przez okres 4 tygodni leczenia nie przynosi skutku, należy przeprowadzić ponowne badanie pacjenta i ponownie rozpatrzyć korzyści z kontynuacji leczenia.

Skuteczność prukaloprydu została ustalona w badaniach z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, trwających przez okres do 3 miesięcy. W przypadku przedłużonego stosowania należy dokonywać regularnej oceny korzyści leczenia.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Resolor są przeznaczone do stosowania doustnego i mogą być przyjmowane z posiłkiem lub niezależnie od posiłku o każdej porze dnia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności nerek z koniecznością dializy.
- Perforacja jelita lub zaparcie wynikające z zaburzeń budowy lub funkcji ściany jelita, niedrożność obturacyjna, ciężkie choroby zapalne przewodu pokarmowego, takie jak choroba Crohna, oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego i toksyczne rozdęcie okrężnicy/odbytnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Główną drogą eliminacji prukaloprydu jest wydzielanie przez nerki (patrz punkt 5.2). U osób z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki 1 mg (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi i niestabilnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi (np. chorobami wątroby, układu krążenia lub płuc, schorzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami psychicznymi, nowotworami złośliwymi, AIDS i innymi zaburzeniami endokrynologicznymi). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z takimi schorzeniami. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Resolor u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie.

W przypadku nasilonej biegunki skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona, zatem aby zapobiec przypadkom, w których doustne środki antykoncepcyjne mogą okazać się nieskuteczne, zaleca się zastosowanie dodatkowej metody antykoncepcji (patrz informacje dotyczące stosowania doustnego środka antykoncepcyjnego).

Jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby mogły mieć istotny klinicznie wpływ na metabolizm prukaloprydu i ekspozycję na lek u ludzi. Z uwagi na brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zaleca się niższą dawkę (patrz punkt 4.2).

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy (typu Lapp) lub zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Z badań *in vitro* wynika, że prukalopryd ma niski potencjał interakcji, a w stężeniach leczniczych nie wpływa na metabolizm równocześnie przyjmowanych produktów leczniczych, substratów CYP. Chociaż prukalopryd może być słabym substratem dla glikoproteiny P (P-gp), w stężeniach mających znaczenie kliniczne nie jest inhibitorem P-gp.

Ketokonazol (stosowany w dawce 200 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4 i P-gp doprowadza do zwiększenia pola pod krzywą (AUC) prukaloprydu o około 40%. Wpływ ten jest zbyt mały, aby miał znaczenie kliniczne i jest prawdopodobnie wynikiem hamowania transportu nerkowego pobudzanego przez P-gp. Interakcje o podobnym nasileniu, jak te obserwowane dla ketokonazolu, mogą także występować z innymi silnymi inhibitorami P-gp, takimi jak werapamil, cyklosporyna A i chinidyna. Prukalopryd jest prawdopodobnie wydzielany również przez inne transportery nerkowe. Zahamowanie wszystkich transporterów biorących udział w aktywnym wydzielaniu prukaloprydu (w tym z P-gp) mogłoby teoretycznie zwiększyć ekspozycję na lek nawet o 75%.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że prukalopryd nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę warfaryny, digoksyny, alkoholu i paroksetyny. Podczas równoczesnego podawania prukaloprydu obserwowano wzrost stężenia erytromycyny w osoczu o 30%. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany, ale z dostępnych danych wynika, że jest to skutek wysokiej zmienności wewnątrzsobniczej w farmakokinetyce erytromycyny, a nie bezpośredni wpływ prukaloprydu.

W dawkach leczniczych nie obserwowano wpływu probenecydu, cymetydyny, erytromycyny i paroksetyny na parametry farmakokinetyczne prukaloprydu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Resolor u pacjentów przyjmujących równocześnie leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

Z uwagi na mechanizm działania, stosowanie substancji atropinopodobnych może zmniejszyć wpływ prukaloprydu na receptor 5-HT₄.

Nie obserwowano interakcji z pokarmem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Istnieją ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania prukaloprydu w okresie ciąży. W trakcie badań klinicznych obserwowano przypadki samoistnych poronień, chociaż z uwagi na obecność innych czynników ryzyka, ich związek ze stosowaniem prukaloprydu jest nieznany. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia prukaloprydem stosować skuteczną antykoncepcję.

Laktacja

Prukalopryd jest wydzielany do mleka kobiecego. Jednak w przypadku stosowania dawek terapeutycznych produkt Resolor nie powinien mieć wpływu na karmione piersią noworodki/niemowlęta. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badaniach na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców lub samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem prukaloprydu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas stosowania produktu Resolor, zwłaszcza w pierwszym dniu leczenia, mogą występować zawroty głowy i zmęczenie, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8)

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną produkt Resolor był podawany doustnie około 2 700 pacjentom z przewlekłymi zaparciami. Wśród tych pacjentów około 1 000 otrzymywało produkt Resolor w zalecanej dawce 2 mg raz na dobę, a u około 1 300 pacjentów stosowano dawkę 4 mg prukaloprydu raz na dobę. Całkowita ekspozycja w planie badań klinicznych przekroczyła 2 600 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu

Resolor są bóle głowy i objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, mdłości lub biegunka), z których każda dotyczy około 20% pacjentów. Reakcje niepożądane występują głównie na początku leczenia i zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni nieprzerwanego leczenia. Inne reakcje niepożądane były zgłaszane sporadycznie. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną podczas stosowania zalecanej dawki 2 mg zgłaszano następujące reakcje niepożądane z częstością określoną, jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono na podstawie danych z badania klinicznego z grupą kontrolną.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: drżenie

Zaburzenia serca

Niezbyt często: palpacje

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, biegunka, ból brzucha

Często: wymioty, niestrawność, krwawienia z odbytu, wzdęcia, nieprawidłowe szmery jelitowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: częstomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie

Niezbyt często: gorączka, złe samopoczucie

Po pierwszym dniu leczenia częstość występowania najczęstszych reakcji niepożądanych podczas leczenia produktem Resolor oraz podczas stosowania placebo była zbliżona (różnica w częstości występowania między prukaloprydem a placebo – poniżej 1%) z wyjątkiem nudności i biegunki, które występowały częściej podczas stosowania produktu Resolor, ale były słabiej wyrażone (różnica w częstości występowania pomiędzy produktem Resolor a placebo – od 1 do 3%).

Palpitacje zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy placebo, 1% pacjentów leczonych prukaloprydem w dawce 1 mg, 0,7% pacjentów przyjmujących prukalopryd w dawce 2 mg i 1,9% pacjentów, którzy otrzymywali prukalopryd w dawce 4 mg. Większość pacjentów kontynuowała leczenie prukaloprydem. Jak ma to miejsce w przypadku każdego nowego objawu, wystąpienie palpacji należy omówić z lekarzem prowadzącym.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stosowanie prukaloprydu w zwiększających się dawkach do 20 mg raz na dobę (10-krotnie wyższych niż zalecana dawka lecznicza) było dobrze tolerowane. Przedawkowanie może wywołać objawy wynikające z nasilenia znanych skutków farmakodynamicznych produktu leczniczego, takich jak ból głowy, nudności i biegunka. Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Resolor. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i środki podtrzymujące w zależności od potrzeby. Nadmierna utrata płynów w wyniku biegunki lub wymiotów może wymagać wyrównania zaburzeń elektrolitowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na receptory serotoninowe, kod ATC: A03AE04.

Mechanizm działania

Prukaloptyryd to karboksamid diwodorobenzofuranu o właściwościach enterokinetycznych. Prukaloptyryd jest wybiórczym agonistą receptorów serotoninowych (5-HT₄) o wysokim powinowactwie, co prawdopodobnie tłumaczy jego działanie enterokinetyczne. W badaniach *in vitro* powinowactwo do innych receptorów wykryto jedynie w stężeniach co najmniej 150-krotnie przekraczających jego zdolność wiązania receptorów 5-HT₄. W badaniach *in vivo* u szczurów prukaloptyryd w dawkach powyżej 5 mg/kg (na poziomie i ponad 30-70 razy większych od ekspozycji klinicznej) wywołał hiperprolaktynemię wynikającą z antagonistycznego wpływu na receptor D2.

U psów prukaloptyryd wywołuje zmiany modelu motoryki okrężnicy poprzez pobudzenie receptorów 5-HT₄: pobudza motorykę proksymalnego odcinka okrężnicy, zwiększa motorykę żołądka i dwunastnicy i przyspiesza opóźnione opróżnianie żołądkowe. Ponadto prukaloptyryd pobudza olbrzymie skurcze wędrujące. Są one odpowiednikami masowych ruchów okrężnicy u ludzi i stanowią główną propulsywną siłę defekacji. Oddziaływania obserwowane w przewodzie pokarmowym psów są wrażliwe na hamowanie za pomocą wybiórczych antagonistów receptorów 5-HT₄, co wskazuje, że obserwowane działania są wywierane poprzez wybiórcze pobudzanie receptorów 5-HT₄.

Doświadczenie kliniczne

Skuteczność prukaloptyrydu ustalono w trwających 12 tygodni trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, do których włączono pacjentów z przewlekłymi zaparciami (grupa prukaloptyrydu n = 1 279, 1 124 kobiety, 155 mężczyzn). W każdym z tych badań oceniano dawki prukaloptyrydu 2 mg i 4 mg stosowane raz na dobę. Pierwszoplanowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji ruchów jelit, określonej jako średnio co najmniej trzy spontaniczne pełne ruchy jelit (ang. spontaneous complete bowel movements, SCBM) w tygodniu w okresie 12 tygodni leczenia. Dla obu dawek wykazano statystycznie istotną istotność (p<0,001) w porównaniu z placebo w pierwszorzędnym punkcie końcowym we wszystkich trzech badaniach i nie stwierdzono większych korzyści podczas stosowania dawki 4 mg w porównaniu z dawką 2 mg. Średnio co najmniej trzy SCBM na tydzień wystąpiły u 27,8% (w 4. tygodniu) i 23,6% (w 12. tygodniu) pacjentów leczonych zalecaną dawką prukaloptyrydu 2 mg, w porównaniu z 10,5% (w 4. tygodniu) i 11,3% (w 12. tygodniu) osób z grupy placebo. Najważniejszy drugoplanowy punkt końcowy skuteczności – znacząca klinicznie poprawa (≥ 1 SCBM na tydzień) – osiągnięto u 48,1% (w 4. tygodniu) i 43,1% (w tygodniu 12) pacjentów leczonych prukaloptyrydem w dawce 2 mg, w porównaniu z 23,4% (w 4. tygodniu) i 24,6% (w 12. tygodniu) pacjentów z grupy placebo.

We wszystkich trzech badaniach leczenie prukaloptyrydem wiązało się także z istotną poprawą w zwalidowanych i swoistych dla choroby kwestionariuszach (PAC SYM) obejmujących objawy dotyczące jamy brzusznej, stolca i odbytu, oceniane w 4. i 12. tygodniu. Podczas oceny w punktach czasowych (4. i 12. tydzień) obserwowano także istotną poprawę wielu wskaźników jakości życia, takich jak stopień zadowolenia z leczenia i zachowań jelit, dyskomfort fizyczny i psychospołeczny, strach i obawy.

Podczas stosowania prukaloptyrydu nie obserwowano zjawiska odbicia ani rozwoju uzależnienia.

Przeprowadzono dokładne badanie dotyczące QT, aby ocenić wpływ, jaki na odstęp QT wywiera prukaloptyryd stosowany w dawce leczniczej (2 mg) i dawce podwyższonej (10 mg), w porównaniu z placebo i kontrolą pozytywną. Na podstawie pomiarów średniego QT i analizy wartości oddalonych w badaniu nie wykryto istotnych różnic pomiędzy prukaloptyrydem i placebo w żadnej ze stosowanych dawek. Potwierdza to wyniki dwóch badań dotyczących oceny QT z grupami kontrolnymi placebo.

W badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą zdarzenia niepożądane związane ze zmianami QT i komorowe zaburzenia rytmu serca występowały rzadko i były porównywalne z wynikami uzyskanymi w grupie placebo.

Dane z badań przeprowadzonych metodą próby otwartej, trwających przez okres do 2,6 lat wskazują na długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność leku; jednak brak jest danych z badań z grupą kontrolną placebo dotyczących skuteczności w przypadku leczenia dłuższego niż 12 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Prukalopryd jest szybko wchłaniany; po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 2 mg osiąga C_{max} w czasie 2-3 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi >90 %. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną prukaloprydu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Prukalopryd ulega intensywnej dystrybucji i jego stała objętość dystrybucji (V_{dss}) wynosi 567 litrów. W około 30% prukalopryd wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm nie jest główną drogą eliminacji prukaloprydu. *In vitro* metabolizm wątrobowy u ludzi jest bardzo powolny i wykrywa się jedynie małe ilości metabolitów. W badaniu z zastosowaniem dawki doustnej znakowanego radioaktywnie prukaloprydu u ludzi wykryto małe ilości ośmiu metabolitów w moczu i kale. Główny metabolit (R107504, powstały w wyniku O-demetylacji i oksydacji powstałej reszty alkoholowej do kwasu karboksylowego) stanowi poniżej 4% dawki. Niezmieniona substancja czynna odpowiadała 85% całkowitej radioaktywności w osoczu i tylko małe ilości R107504 zostały wykryte w osoczu.

Wydalenie

Duża część substancji czynnej wydziela się w postaci niezmienionej (około 60% podanej dawki w moczu i co najmniej 6% w kale). Wydzielanie nerkowe niezmienionego prukaloprydu przebiega w procesie biernego przesączania i aktywnego wydzielania. Klirens prukaloprydu w osoczu wynosi średnio 317 ml/min. Okres półtrwania wynosi około 1 dzień. Stan stacjonarny uzyskuje się po 3–4 dniach. Po stosowaniu raz na dobę dawki 2 mg prukaloprydu stałe stężenie w osoczu waha się między wartościami najniższymi i najwyższymi, odpowiednio 2,5 ng/ml i 7 ng/ml. Stopień kumulacji po stosowaniu raz na dobę wynosi od 1,9 do 2,3. Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu są proporcjonalne do dawki w zakresie i poza zakresem terapeutycznym (badane do 20 mg). Właściwości farmakokinetyczne prukaloprydu stosowanego raz na dobę podczas przedłużonego leczenia są niezależne od czasu.

Specjalne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne w populacji

W analizie właściwości farmakokinetycznych w populacji wykryto korelacje pomiędzy całkowitym klirensiem prukaloprydu i klirensiem kreatyniny, ale nie stwierdzono wpływu wieku, masy ciała, płci lub rasy.

Osoby w podeszłym wieku

Przy stosowaniu raz na dobę dawki w wysokości 1 mg szczytowe stężenia w osoczu i AUC prukaloprydu u osób w podeszłym wieku były o 26% do 28% wyższe niż u młodych osób dorosłych. Wpływ ten można przypisać słabszej czynności nerek u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek stężenia prukaloprydu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg były średnio 25% i 51% wyższe u osób z, odpowiednio, łagodnymi (Cl_{CR} 50-79 ml/min) i umiarkowanymi (Cl_{CR} 25-49 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) stężenia w osoczu były 2,3 razy wyższe niż u osób zdrowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Pozanerkowa eliminacja stanowi około 35% całkowitej eliminacji leku i jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby miały istotny klinicznie wpływ na farmakokinetykę prukaloprydu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 0,03 mg/kg dzieciom w wieku od 4 do 12 lat C_{max} prukaloprydu było porównywalne do C_{max} u osób dorosłych po podaniu pojedynczej dawki w wysokości 2 mg, natomiast nieograniczone AUC było o 30-40% mniejsze niż po podaniu dawki 2 mg u osób dorosłych. Nieograniczona ekspozycja była zbliżona w całym przedziale wiekowym (4-12 lat). Średni okres półtrwania w populacji pediatrycznej wynosił średnio około 19 godzin (zakres 11,6-26,8 godzin) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W przedłużonych seriach badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, w których szczególny nacisk położono na ocenę parametrów sercowo-naczyniowych, nie wykryto znaczących zmian parametrów hemodynamicznych ani zmian w zapisie czynności serca (QTc) poza niewielkim przyspieszeniem częstości akcji serca i wzrostem ciśnienia tętniczego, obserwowanymi u uśpionych świń po dożylnym podaniu leku, i wzrostem ciśnienia tętniczego u przytomnych psów po podaniu w bolusie dożylnym, czego nie obserwowano ani u uśpionych psów, ani po podaniu doustnym u psów po uzyskaniu zbliżonych stężeń w osoczu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe/blistry aluminiowe perforowane podzielne na pojedyncze dawki (z oznaczonymi dniami tygodnia) zawierające 7 tabletek. Każde opakowanie zawiera 28 x 1 tabletkę powlekana.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Movetis NV
Veedijk 58
B-2300 Turnhout
Belgia
E-mail: info@movetis.com

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 3.0 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 3.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)

Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane zostaną nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMEA.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 1 mg tabletki powlekane
Prukalopryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu prukaloprydu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje są zawarte w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Movetis NV
Veedijk 58 (1004)
B-2300 Turnhout, Belgia
info@movetis.com

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Resolor 1 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Opakowanie tekturowe****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Resolor 2 mg tabletki powlekane
Prukalopryd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg prukaloprydu (w postaci bursztynianu prukaloprydu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje są zawarte w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Movetis NV
Veedijk 58 (1004)
B-2300 Turnhout, Belgia
info@movetis.com

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Resolor 2 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 1 mg tabletki
Prukaloptyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Movetis

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Pon Wt Śr Czw Pt Sob Ndż

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 2 mg tabletki
Prukaloptyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Movetis

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Pon Wt Śr Czw Pt Sob Ndż