

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 1 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 142,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z oznakowaniem „PRU 1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Resolor jest wskazany w objawowym leczeniu przewlekłych zaparć u dorosłych, u których stosowanie środków przeczyszczających nie przynosi odpowiednich skutków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 2 mg raz na dobę wraz z posiłkiem lub oddzielnie, o dowolnej porze dnia.

Z uwagi na specyficzny sposób działania prukaloprydu (pobudzanie motoryki propulsywnej) przekroczenie dawki dobowej wynoszącej 2 mg nie zwiększa skuteczności leku.

Jeśli stosowanie prukaloprydu raz na dobę przez 4 tygodnie leczenia nie jest skuteczne, należy przeprowadzić ponowne badanie pacjenta i ponownie rozpatrzyć korzyści wynikające z kontynuacji leczenia.

Skuteczność prukaloprydu została ustalona w badaniach z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, trwających do 3 miesięcy. W badaniach kontrolowanych placebo nie wykazano skuteczności leczenia powyżej trzech miesięcy (patrz punkt 5.1). W przypadku przedłużonego stosowania należy systematycznie przeprowadzać ocenę korzyści wynikających z leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

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

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: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) rozpoczynają leczenie dawką 1 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 2 mg,

jeżeli jest to konieczne w celu poprawy skuteczności i jeżeli dawka 1 mg jest dobrze tolerowana (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież: Resolor nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat do czasu uzyskania dalszych danych. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 Leśniowskiego-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 wydalanie przez nerki (patrz punkt 5.2). U osób z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki 1 mg (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) w związku z ograniczoną ilością istniejących danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Dostępne są ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Resolor u pacjentów z ciężkimi i niestabilnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi (np. chorobami układu krążenia lub płuc, schorzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami psychicznymi, nowotworami, AIDS i innymi zaburzeniami endokrynologicznymi). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z takimi schorzeniami, szczególnie w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie.

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

Tabletki zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prukalopryd ma niski potencjał interakcji farmakokinetycznych. Jest on w znacznym stopniu wydalany w postaci niezmienionej z moczem (około 60% dawki), a metabolizm *in vitro* zachodzi bardzo powoli.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem preparatów mikrosomalnych z wątroby ludzkiej, prukalopryd w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamował swoistej aktywności CYP450.

Chociaż prukalopryd może być słabym substratem dla glikoproteiny P (P-gp), w stężeniach mających znaczenie kliniczne nie jest inhibitorem P-gp.

Wpływ prukaloprydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podczas równoczesnego podawania prukaloprydu obserwowano wzrost stężenia erytromycyny w osoczu o 30%. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany.

Prukalopryd nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę warfaryny, digoksyny, alkoholu, paroksetyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę prukaloprydu

Ketokonazol (stosowany dwa razy na dobę w dawce 200 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4 i P-gp doprowadza do zwiększenia ekspozycji ustrojowej na prukalopryd o około 40%. Wpływ ten jest zbyt mały, aby miał znaczenie kliniczne. Można spodziewać się wystąpienia interakcji o podobnym nasileniu z innymi silnymi inhibitorami P-gp, takimi jak werapamil, cyklosporyna A i chinidyna.

Nie obserwowano wpływu probenecydu, cymetydyny, erytromycyny i paroksetyny w dawkach leczniczych na parametry farmakokinetyczne prukaloprydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących stosowania prukaloprydu u kobiet w 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 toksycznego wpływu na rozrodczość (w tym przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy) (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie ciąży i u niestosujących antykoncepcji kobiet w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Badanie z udziałem ludzi wykazało, że prukalopryd jest wydzielany do mleka kobiecego. W przypadku stosowania dawek terapeutycznych Resolor nie powinien mieć wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi w odniesieniu do kobiet aktywnie karmiących piersią, podczas przyjmowania produktu leczniczego Resolor należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Resolor, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Resolor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ w badaniach klinicznych obserwowano zawroty głowy i męczliwość, szczególnie podczas pierwszego dnia leczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono analizę zbiorczą 17 badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, w których Resolor był podawany doustnie około 3 300 pacjentom z przewlekłymi zaparciami. Wśród tych pacjentów ponad 1 500 otrzymywało Resolor w zalecanej dawce 2 mg raz na dobę, a u około 1 360 pacjentów stosowano dawkę 4 mg prukaloprydu raz na dobę. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Resolor w dawce 2 mg są bóle głowy (17,8%) i objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha (13,7%), nudności (13,7%) oraz biegunka (12,0%)). 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną podczas stosowania zalecanej dawki 2 mg zgłaszano następujące reakcje niepożądane z częstością określoną odpowiednio: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono na podstawie analizy zbiorczej 17 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo.

Tabela 1: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Resolor		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Obniżony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Drżenia, migrena
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacje
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka, bóle brzucha
	Często	Wymioty, niestrawność, wzdęcia, nieprawidłowe odgłosy żołądkowo-jelitowe
	Niezbyt często	Krwawienia z odbytu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Gorączka, złe samopoczucie

Opis wybranych działań niepożądanych

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 nie przekraczała 1%), z wyjątkiem nudności i biegunki, które występowały częściej podczas stosowania produktu Resolor, ale różnice były słabiej zaznaczone (różnice w częstości występowania pomiędzy produktem Resolor a placebo, wynosiły odpowiednio 1,3% i 3,4%).

Palpitacje zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy placebo, 0,9% pacjentów leczonych prukaloprydem w dawce 1 mg, 0,9% 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V

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 prukaloprydu, takich jak bóle głowy, nudności i biegunka. Nie jest dostępne specyficzne leczenie 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 korekty zaburzeń równowagi elektrolitów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeczyszczające, kod ATC: A06AX05.

Mechanizm działania

Prukalopryd jest karboksamidem diwodorobenzofuranu o właściwościach prokinetycznych względem przewodu pokarmowego. Prukalopryd jest wybiórczym agonistą receptorów serotoninowych (5-HT₄) o wysokim powinowactwie, co prawdopodobnie tłumaczy jego działanie prokinetyczne. W badaniach *in vitro* powinowactwo do innych receptorów wykryto jedynie w stężeniach przekraczających co najmniej 150-krotnie stężenie w którym wykazuje zdolność wiązania z receptorami 5-HT₄. W badaniach *in vivo* u szczurów prukalopryd w dawkach powyżej 5 mg/kg (w stężeniu przynajmniej 30-70 razy wyższym od stężenia obserwowanego przy ekspozycji klinicznej) wywoływał hiperprolaktynemię wynikającą z antagonistycznego wpływu na receptor D2.

U psów prukalopryd 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 prukalopryd 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.

Powyższe działanie farmakodynamiczne prukaloprydu potwierdzono u osób z przewlekłymi zaparciami w otwartym randomizowanym badaniu krzyżowym z zastosowaniem manometrii, w którym lekarz opisujący wyniki nie znał przydziału do grup leczenia, oceniającym działanie prukaloprydu w dawce 2 mg oraz osmotycznego środka przeczyszczającego na motorykę okrężnicy, określane przy pomocy liczby skurczów propulsywnych o wysokiej amplitudzie (ang. *high-amplitude propagated contractions* – HAPC, znanych także pod nazwą olbrzymich skurczów wędrujących). W porównaniu z lekiem na zaparcia o działaniu osmotycznym stymulacja prokinetyczna przy użyciu prukaloprydu zwiększała motorykę okrężnicy mierzoną przy pomocy liczby HAPC podczas pierwszych 12 godzin po przyjęciu leku eksperymentalnego. Znaczenie kliniczne oraz korzyści płynące z takiego mechanizmu działania w porównaniu z innymi lekami przeczyszczającymi nie były przedmiotem badań.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Populacja dorosłych

Skuteczność produktu Resolor ustalono w trwających 12 tygodni trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, do których włączono pacjentów z przewlekłymi zaparciami (grupa przyjmująca Resolor n = 1 279, 1 124 kobiety, 155 mężczyzn). W każdym z tych badań ocenie poddano dawki produktu Resolor 2 mg i 4 mg stosowane raz na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji ruchów jelit, określonej jako średnio co najmniej trzy spontaniczne pełne wypróżnienia (ang. *spontaneous complete bowel movements*, SCBM) na tydzień, w tygodniu w okresie 12 tygodni leczenia.

Średnio co najmniej trzy SCBM na tydzień wystąpiły u 31,0% pacjentek (w 4. tygodniu) i 24,7% pacjentek (w 12. tygodniu), u których stosowanie leków przeczyszczających nie dało odpowiedniego skutku, leczonych zalecaną dawką 2 mg produktu Resolor (n=458), w porównaniu z 8,6% (w 4. tygodniu) i 9,2% (w 12. tygodniu) osób z grupy placebo. Najważniejszy drugoplanowy punkt końcowy skuteczności – znacząca klinicznie poprawa (≥ 1 SCBM na tydzień) – osiągnięto u 51,0% (w 4. tygodniu) i 44,2% (w 12. tygodniu) pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg, w porównaniu z 21,7% (w 4. tygodniu) i 22,6% (w 12. tygodniu) pacjentów z grupy placebo.

Wykazano również statystycznie lepsze działanie produktu Resolor na spontaniczne ruchy jelit (SBM) w porównaniu do placebo, u tej podgrupy pacjentów, którzy w czasie 12-tygodniowego leczenia doświadczyli zwiększenia SBM o ≥ 1 SBM/tydzień. W 12. tygodniu, 68,3% pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg doświadczyło zwiększenia liczby SBM średnio o ≥ 1 /tydzień, w porównaniu do 37,0% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

We wszystkich trzech badaniach leczenie produktem Resolor wiązało się także z istotną poprawą w zwalidowanym, swoistym dla choroby zestawie kwestionariuszy (PAC SYM), dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej (wzdęcia, uczucie dyskomfortu, ból i skurcze), związanych ze stolcem (niepełne ruchy jelit, fałszywa potrzeba oddania stolca, wyczerpujące oddawanie stolca, nadmierna twardość, zbyt mała ilość stolca) i odbytem (bolesne ruchy jelit, uczucie pieczenia, krwawienie/uszkodzenia), zgodnie z oceną w 4. i 12. tygodniu. W 4. tygodniu, odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskalach kwestionariuszy PAC SYM dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej związanych ze stolcem i odbytem wynosił odpowiednio 41,3%, 41,6%, oraz 31,3% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 24,4% oraz 22,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12. tygodniu: odpowiednio 43,4%, 42,9% oraz 31,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 27,2% oraz 23,4% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Podczas oceny w punktach czasowych (4. i 12. tydzień) obserwowano również istotną poprawę wielu wskaźników jakości życia, takich jak stopień zadowolenia z leczenia i zachowań jelit, dyskomfort fizyczny i psychospołeczny, strach i obawy. W 4. tygodniu odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskali oceny przez pacjenta jakości życia związanej z zaparciami (PAC-QOL) wyniósł 47,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 20,2% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12 tygodniu: 46,9% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 19,0% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Ponadto oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu leczniczego Resolor u mężczyzn z przewlekłymi zaparciami podczas 12-tygodniowego wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (N=370). Osiągnięto główny punkt końcowy badania: u statystycznie istotnego wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej Resolor (37,9%) obserwowano średnio ≥ 3 spontaniczne pełne wypróżnienia na tydzień w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) podczas 12-tygodniowego okresu leczenia w fazie badania z podwójnie ślełą próbą. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor był zgodny z profilem obserwowanym u kobiet.

Badanie długookresowe

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Resolor u pacjentów (w wieku ≥ 18 lat lub starszych) z przewlekłym zaparciem oceniano podczas 24-tygodniowego, wielośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo (N=361). Podczas 24-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia nie było statystycznie znamiennej różnicy ($p=0,367$) w odsetku pacjentów ze średnią częstością ≥ 3 spontanicznych pełnych wypróżnień (SCBM) na tydzień (tj. pacjentów z odpowiedzią), pomiędzy grupą otrzymującą Resolor (25,1%) a grupą otrzymującą placebo (20,7%). Różnica pomiędzy grupami leczenia w zakresie średniej częstości ≥ 3 SCBM/tydzień nie była statystycznie znamienna w okresie tygodni 1-12, co jest niezgodne z wynikami pięciu innych 12-tygodniowych, wielośrodkowych, randomizowanych badań, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, wykazujących skuteczność w tym punkcie czasowym u dorosłych pacjentów. W związku z tym badanie uważa się za niejednoznaczne w zakresie skuteczności klinicznej. Niemniej jednak łączne dane obejmujące inne 12-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazują skuteczność produktu Resolor. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor w tym 24-tygodniowym badaniu był zgodny z profilem obserwowanym we wcześniejszych badaniach 12-tygodniowych.

Podczas stosowania produktu Resolor nie obserwowano zjawiska odbicia ani rozwoju uzależnienia.

Dokładne badanie QT

Przeprowadzono dokładne badanie dotyczące QT, aby ocenić wpływ, jaki na odstęp QT wywiera Resolor 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 produktem Resolor 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.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Resolor u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) z zaparciem funkcjonalnym oceniano w trwającym 8 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (N=213), po którym następowało trwające 16 tygodni otwarte badanie porównawcze (glikol polietylenu 4000) prowadzone maksymalnie do 24 tygodni (N=197). W przypadku dzieci o masie ciała ≤ 50 kg dawka początkowa wynosiła 0,04 mg/kg/dobę, dobierana w zakresie od 0,02 do 0,06 mg/kg/dobę (maksymalnie do 2 mg/dobę), i podawana była w postaci doustnego roztworu produktu Resolor lub identycznie wyglądającego placebo. Dzieci o masie ciała > 50 kg otrzymywały tabletki produktu Resolor w dawce 2 mg/dobę lub identycznie wyglądające placebo.

Odpowiedź na leczenie określono jako osiągnięcie średnio ≥ 3 samoistnych wypróżnień (SBM) na tydzień i średniej liczby epizodów nietrzymania kału wynoszącej ≤ 1 w ciągu 2 tygodni. Wyniki badania nie wykazały różnicy w zakresie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Resolor i placebo z odsetkiem odpowiedzi wynoszącym odpowiednio 17% i 17,8% ($P=0,9002$). Generalnie Resolor był dobrze tolerowany. Odsetek uczestników badania z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku (TEAE) był podobny w grupie otrzymującej Resolor (69,8%) i w grupie otrzymującej placebo (60,7%). W ujęciu ogólnym profil bezpieczeństwa stosowania produktu Resolor u dzieci był taki sam jak u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Prukaloptyd jest szybko wchłaniany; po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 2 mg u zdrowych osób badanych osiąga C_{max} w czasie 2-3 godzin. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi

>90 %. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność prukaloprydu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Prukalopryd ulega intensywnej dystrybucji i jego stała objętość dystrybucji ($V_{d_{ss}}$) wynosi 567 litrów. Około 30% prukaloprydu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm nie jest główną drogą eliminacji prukaloprydu. Metabolizm wątrobowy u ludzi, w warunkach *in vitro*, jest bardzo powolny i wykrywa się jedynie małe ilości metabolitów. W badaniu z zastosowaniem dawki doustnej znakowanego radioaktywnie prukaloprydu u ludzi wykryto małe ilości siedmiu metabolitów w moczu i kale. Najważniejszy pod względem ilościowym metabolit obecny w wydalinach, R107504, stanowił odpowiednio 3,2% i 3,1% dawki w moczu i kale. Inne metabolity, których obecność stwierdzono i określono ilościowo w moczu i kale to R084536 (powstały w wyniku N-dealkilacji), który stanowił 3% dawki oraz produkty hydroksylacji (3% dawki) i N-oksydacji (2% dawki). Niezmieniona substancja czynna odpowiadała 92-94% całkowitej radioaktywności w osoczu. Małe ilości R107504, R084536 oraz R104065 (powstałych w wyniku O-demetylacji) zostały wykryte w osoczu.

Wydalenie

Duża część substancji czynnej wydziela się w postaci niezmienionej (60-65% podanej dawki w moczu i około 5% w kale). Wydzielanie nerkowe niezmienionego prukaloprydu przebiega w procesie biernego przesączania i aktywnego wydzielenia. 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 klirensem prukaloprydu i klirensem 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

Eliminacja pozanerkowa stanowi około 35% całkowitej eliminacji leku. W niewielkim badaniu dotyczącym farmakokinetyki, wartości C_{max} oraz AUC prukaloprydu były średnio 10-20% wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niż u osób zdrowych (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 wartość AUC frakcji niezwiązanej była o 30-40% mniejsza niż po podaniu dawki 2 mg u osób dorosłych. Ekspozycja na frakcję niezwiązaną 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego 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 świń w narkozie 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 tabletki

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 lub 84 x 1 tabletkę powlekana.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwiec 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Resolor 2 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 156,75 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z oznakowaniem „PRU 2” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Resolor jest wskazany w objawowym leczeniu przewlekłych zaparć u dorosłych, u których stosowanie środków przeczyszczających nie przynosi odpowiednich skutków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: 2 mg raz na dobę wraz z posiłkiem lub oddzielnie, o dowolnej porze dnia.

Z uwagi na specyficzny sposób działania prukaloprydu (pobudzanie motoryki propulsywnej) przekroczenie dawki dobowej wynoszącej 2 mg nie zwiększa skuteczności leku.

Jeśli stosowanie prukaloprydu raz na dobę przez 4 tygodnie leczenia nie jest skuteczne, należy przeprowadzić ponowne badanie pacjenta i ponownie rozpatrzyć korzyści wynikające z kontynuacji leczenia.

Skuteczność prukaloprydu została ustalona w badaniach z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, trwających do 3 miesięcy. W badaniach kontrolowanych placebo nie wykazano skuteczności leczenia powyżej trzech miesięcy (patrz punkt 5.1). W przypadku przedłużonego stosowania należy systematycznie przeprowadzać ocenę korzyści wynikających z leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

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

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: pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) rozpoczynają leczenie dawką 1 mg raz na dobę, którą można zwiększyć do 2 mg, jeżeli jest to konieczne w celu poprawy skuteczności i jeżeli dawka 1 mg jest dobrze tolerowana (patrz

punkty 4.4 i 5.2). Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Dzieci i młodzież: Resolor nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat do czasu uzyskania dalszych danych. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 Leśniowskiego-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 wydalanie przez nerki (patrz punkt 5.2). U osób z ciężką niewydolnością nerek zaleca się stosowanie dawki 1 mg (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) w związku z ograniczoną ilością istniejących danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Dostępne są ograniczone informacje na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Resolor u pacjentów z ciężkimi i niestabilnymi klinicznie schorzeniami współistniejącymi (np. chorobami układu krążenia lub płuc, schorzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami psychicznymi, nowotworami, AIDS i innymi zaburzeniami endokrynologicznymi). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Resolor pacjentom z takimi schorzeniami, szczególnie w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie.

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

Tabletki zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prukalopryd ma niski potencjał interakcji farmakokinetycznych. Jest on w znacznym stopniu wydalany w postaci niezmienionej z moczem (około 60% dawki), a metabolizm *in vitro* zachodzi bardzo powoli.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem preparatów mikrosomalnych z wątroby ludzkiej, prukalopryd w stężeniach mających znaczenie lecznicze nie hamował swoistej aktywności CYP450.

Chociaż prukalopryd może być słabym substratem dla glikoproteiny P (P-gp), w stężeniach mających znaczenie kliniczne nie jest inhibitorem P-gp.

Wpływ prukaloprydu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Podczas równoczesnego podawania prukaloprydu obserwowano wzrost stężenia erytromycyny w osoczu o 30%. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany.

Prukalopryd nie ma klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę warfaryny, digoksyny, alkoholu, paroksetyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę prukaloprydu

Ketokonazol (stosowany dwa razy na dobę w dawce 200 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4 i P-gp doprowadza do zwiększenia ekspozycji ustrojowej na prukalopryd o około 40%. Wpływ ten jest zbyt mały, aby miał znaczenie kliniczne. Można spodziewać się wystąpienia interakcji o podobnym nasileniu z innymi silnymi inhibitorami P-gp, takimi jak werapamil, cyklosporyna A i chinidyna.

Nie obserwowano wpływu probenecydu, cymetydyny, erytromycyny i paroksetyny w dawkach leczniczych na parametry farmakokinetyczne prukaloprydu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących stosowania prukaloprydu u kobiet w 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 toksycznego wpływu na rozrodczość (w tym przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy) (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Resolor w okresie ciąży i u niestosujących antykoncepcji kobiet w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Badanie z udziałem ludzi wykazało, że prukalopryd jest wydzielany do mleka kobiecego. W przypadku stosowania dawek terapeutycznych Resolor nie powinien mieć wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi w odniesieniu do kobiet aktywnie karmiących piersią, podczas przyjmowania produktu leczniczego Resolor należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu leczniczego Resolor, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Resolor może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ w badaniach klinicznych obserwowano zawroty głowy i męczliwość, szczególnie podczas pierwszego dnia leczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono analizę zbiorczą 17 badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo, w których Resolor był podawany doustnie około 3 300 pacjentom z przewlekłymi zaparciami. Wśród tych pacjentów ponad 1 500 otrzymywało Resolor w zalecanej dawce 2 mg raz na dobę, a u około 1 360 pacjentów stosowano dawkę 4 mg prukaloprydu raz na dobę. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu Resolor w dawce 2 mg są bóle głowy (17,8%) i objawy żołądkowo-jelitowe (ból brzucha (13,7%), nudności (13,7%) oraz biegunka (12,0%)). 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną podczas stosowania zalecanej dawki 2 mg zgłaszano następujące reakcje niepożądane z częstością określoną odpowiednio: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono na podstawie analizy zbiorczej 17 badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną placebo.

Tabela 1: Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Resolor		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Obniżony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Drżenia
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacje
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka, bóle brzucha
	Często	Wymioty, niestrawność, wzdęcia, nieprawidłowe odgłosy żołądkowo-jelitowe
	Niezbyt często	Krwawienia z odbytu
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Częstomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
	Niezbyt często	Gorączka, złe samopoczucie

Opis wybranych działań niepożądanych

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 nie przekraczała 1%), z wyjątkiem nudności i biegunki, które występowały częściej podczas stosowania produktu Resolor, ale różnice były słabiej zaznaczone (różnice w częstości występowania pomiędzy produktem Resolor a placebo wynosiły odpowiednio 1,3 i 3,4%).

Palpitacje zgłoszono u 0,7% pacjentów z grupy placebo, 0,9% pacjentów leczonych prukaloprydem w dawce 1 mg, 0,9% 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 objawy, wystąpienie palpacji należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 prukaloprydu, takich jak bóle głowy, nudności i biegunka. Nie jest dostępne specyficzne leczenie 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 korekty zaburzeń równowagi elektrolitów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeczyszczające, kod ATC: A06AX05.

Mechanizm działania

Prukalopryd jest karboksamidem diwodorobenzofuranu o właściwościach prokinetycznych względem przewodu pokarmowego. Prukalopryd jest wybiórczym agonistą receptorów serotoninowych (5-HT₄) o wysokim powinowactwie, co prawdopodobnie tłumaczy jego działanie prokinetyczne. W badaniach *in vitro* powinowactwo do innych receptorów wykryto jedynie w stężeniach przekraczających co najmniej 150-krotnie stężenie w którym wykazuje zdolność wiązania z receptorami 5-HT₄. W badaniach *in vivo* u szczurów prukalopryd w dawkach powyżej 5 mg/kg (w stężeniu przynajmniej 30-70 razy wyższym od stężenia obserwowanego przy ekspozycji klinicznej) wywoływał hiperprolaktynemię wynikającą z antagonistycznego wpływu na receptor D2.

U psów prukalopryd 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 prukalopryd 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.

Powyższe działanie farmakodynamiczne prukaloprydu potwierdzono u osób z przewlekłymi zaparciami w otwartym randomizowanym badaniu krzyżowym z zastosowaniem manometrii, w którym lekarz opisujący wyniki nie znał przydziału do grup leczenia, oceniającym działanie prukaloprydu w dawce 2 mg oraz osmotycznego środka przeczyszczającego na motorykę okrężnicy, określane przy pomocy liczby skurczów propulsywnych o wysokiej amplitudzie (ang. *high-amplitude propagated contractions* – HAPC, znanych także pod nazwą olbrzymich skurczów wędrujących). W porównaniu z lekiem na zaparcia o działaniu osmotycznym stymulacja prokinetyczna przy użyciu prukaloprydu zwiększała motorykę okrężnicy mierzoną przy pomocy liczby HAPC podczas

pierwszych 12 godzin po przyjęciu leku eksperymentalnego. Znaczenie kliniczne oraz korzyści płynące z takiego mechanizmu działania w porównaniu z innymi lekami przeczyszczającymi nie były przedmiotem badań.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Populacja dorosłych

Skuteczność produktu Resolor ustalono w trwających 12 tygodni trzech wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, do których włączono pacjentów z przewlekłymi zaparciami (grupa przyjmująca Resolor n = 1 279, 1 124 kobiety, 155 mężczyzn). W każdym z tych badań ocenie poddano dawki produktu Resolor 2 mg i 4 mg stosowane raz na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji ruchów jelit, określonej jako średnio co najmniej trzy spontaniczne pełne wypróżnienia (ang. *spontaneous complete bowel movements*, SCBM) na tydzień, w tygodniu w okresie 12 tygodni leczenia.

Średnio co najmniej trzy SCBM na tydzień wystąpiły u 31,0% pacjentów (w 4. tygodniu) i 24,7% pacjentów (w 12. tygodniu), u których stosowanie leków przeczyszczających nie dało odpowiedniego skutku, leczonych zalecaną dawką 2 mg produktu Resolor (n=458), w porównaniu z 8,6% (w 4. tygodniu) i 9,2% (w 12. tygodniu) osób z grupy placebo. Najważniejszy drugoplanowy punkt końcowy skuteczności – znacząca klinicznie poprawa (≥ 1 SCBM na tydzień) – osiągnięto u 51,0% (w 4. tygodniu) i 44,2% (w 12. tygodniu) pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg, w porównaniu z 21,7% (w 4. tygodniu) i 22,6% (w 12. tygodniu) pacjentów z grupy placebo.

Wykazano również statystycznie lepsze działanie produktu Resolor na spontaniczne ruchy jelit (SBM) w porównaniu do placebo, u tej podgrupy pacjentów, którzy w czasie 12-tygodniowego leczenia doświadczyli zwiększenia SBM o ≥ 1 SBM/tydzień. W 12. tygodniu, 68,3% pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg doświadczyło zwiększenia liczby SBM średnio o ≥ 1 /tydzień, w porównaniu do 37,0% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

We wszystkich trzech badaniach leczenie produktem Resolor wiązało się także z istotną poprawą w zwalidowanym, swoistym dla choroby zestawie kwestionariuszy (PAC SYM), dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej (wzdęcia, uczucie dyskomfortu, ból i skurcze), związanych ze stolcem (niepełne ruchy jelit, fałszywa potrzeba oddania stolca, wyczerpujące oddawanie stolca, nadmierna twardość, zbyt mała ilość stolca) i odbytem (bolesne ruchy jelit, uczucie pieczenia, krwawienie/uszkodzenia), zgodnie z oceną w 4. i 12. tygodniu. W 4. tygodniu odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskalach kwestionariuszy PAC SYM dotyczących objawów ze strony jamy brzusznej związanych ze stolcem i odbytem wynosił odpowiednio 41,3%, 41,6%, oraz 31,3% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 24,4% oraz 22,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12. tygodniu: odpowiednio 43,4%, 42,9% oraz 31,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 26,9%, 27,2% oraz 23,4% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Podczas oceny w punktach czasowych (4. i 12. tydzień) obserwowano również istotną poprawę wielu wskaźników jakości życia, takich jak stopień zadowolenia z leczenia i zachowań jelit, dyskomfort fizyczny i psychospołeczny, strach i obawy. W 4. tygodniu odsetek pacjentów, u których zaobserwowano poprawę w stosunku do stanu podstawowego o ≥ 1 wyniku w podskali oceny przez pacjenta jakości życia związanej z zaparciami (PAC-QOL) wyniósł 47,7% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 20,2% u pacjentów otrzymujących placebo. Podobne wyniki uzyskano w 12 tygodniu: 46,9% u pacjentów leczonych produktem Resolor w dawce 2 mg w porównaniu do 19,0% u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Ponadto oceniano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję produktu leczniczego Resolor u mężczyzn z przewlekłymi zaparciami podczas 12-tygodniowego wieloośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo (N=370). Osiągnięto główny punkt końcowy badania: u statystycznie istotnego

wyższego odsetka pacjentów w grupie przyjmującej Resolor (37,9%) obserwowano średnio ≥ 3 spontaniczne pełne wypróżnienia na tydzień w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) podczas 12-tygodniowego okresu leczenia w fazie badania z podwójnie ślełą próbą. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor był zgodny z profilem obserwowanym u kobiet.

Badanie długookresowe

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Resolor u pacjentów (w wieku ≥ 18 lat lub starszych) z przewlekłym zaparciem oceniano podczas 24-tygodniowego, wielośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo (N=361). Podczas 24-tygodniowej podwójnie zaślepionej fazy leczenia nie było statystycznie znamiennej różnicy ($p=0,367$) w odsetku pacjentów ze średnią częstością ≥ 3 spontanicznych pełnych wypróżnień (SCBM) na tydzień (tj. pacjentów z odpowiedzią), pomiędzy grupą otrzymującą Resolor (25,1%) a grupą otrzymującą placebo (20,7%). Różnica pomiędzy grupami leczenia w zakresie średniej częstości ≥ 3 SCBM/tydzień nie była statystycznie znamienna w okresie tygodni 1-12, co jest niezgodne z wynikami pięciu innych 12-tygodniowych, wielośrodkowych, randomizowanych badań, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, wykazujących skuteczność w tym punkcie czasowym u dorosłych pacjentów. W związku z tym badanie uważa się za niejednoznaczne w zakresie skuteczności klinicznej. Niemniej jednak łączne dane obejmujące inne 12-tygodniowe badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazują skuteczność produktu Resolor. Profil bezpieczeństwa produktu Resolor w tym 24-tygodniowym badaniu był zgodny z profilem obserwowanym we wcześniejszych badaniach 12-tygodniowych.

Podczas stosowania produktu Resolor nie obserwowano zjawiska odbicia ani rozwoju uzależnienia.

Dokładne badanie QT

Przeprowadzono dokładne badanie dotyczące QT, aby ocenić wpływ, jaki na odstęp QT wywiera Resolor 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 produktem Resolor i placebo w żadnej ze stosowanych dawek. Potwierdza to wyniki dwóch badań dotyczących oceny QT z grupami kontrolnymi placebo. W badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą zdarzenia niepożądane związane ze zmianami QT i komorowe zaburzenia rytmu serca występowały rzadko i były porównywalne z wynikami uzyskanymi w grupie placebo.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Resolor u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 18 lat) z zaparciem funkcjonalnym oceniano w trwającym 8 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (N=213), po którym następowało trwające 16 tygodni otwarte badanie porównawcze (glikol polietylenu 4000) prowadzone maksymalnie do 24 tygodni (N=197). W przypadku dzieci o masie ciała ≤ 50 kg dawka początkowa wynosiła 0,04 mg/kg/dobę, dobierana w zakresie od 0,02 do 0,06 mg/kg/dobę (maksymalnie do 2 mg/dobę), i podawana była w postaci doustnego roztworu produktu Resolor lub identycznie wyglądającego placebo. Dzieci o masie ciała > 50 kg otrzymywały tabletki produktu Resolor w dawce 2 mg/dobę lub identycznie wyglądające placebo.

Odpowiedź na leczenie określono jako osiągnięcie średnio ≥ 3 samoistnych wypróżnień (SBM) na tydzień i średniej liczby epizodów nietrzymania kału wynoszącej ≤ 1 w ciągu 2 tygodni. Wyniki badania nie wykazały różnicy w zakresie skuteczności klinicznej produktu leczniczego Resolor i placebo z odsetkiem odpowiedzi wynoszącym odpowiednio 17% i 17,8% ($P=0,9002$). Generalnie Resolor był dobrze tolerowany. Odsetek uczestników badania z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku (TEAE) był podobny w grupie otrzymującej Resolor (69,8%) i w grupie otrzymującej placebo (60,7%). W ujęciu ogólnym profil bezpieczeństwa stosowania produktu Resolor u dzieci był taki sam jak u pacjentów dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Prukaloptyrd jest szybko wchłaniany; po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 2 mg u zdrowych osób badanych osiąga C_{max} w czasie 2-3 godzin. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi >90 %. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie wpływa na biodostępność prukaloptydu po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Prukaloptyrd ulega intensywnej dystrybucji i jego stała objętość dystrybucji ($V_{d,ss}$) wynosi 567 litrów. Około 30% prukaloptydu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm nie jest główną drogą eliminacji prukaloptydu. Metabolizm wątrobowy u ludzi, w warunkach *in vitro*, jest bardzo powolny i wykrywa się jedynie małe ilości metabolitów. W badaniu z zastosowaniem dawki doustnej znakowanego radioaktywnie prukaloptydu u ludzi wykryto małe ilości siedmiu metabolitów w moczu i kale. Najważniejszy pod względem ilościowym metabolit obecny w wydalinach, R107504, stanowił odpowiednio 3,2% i 3,1% dawki w moczu i kale. Inne metabolity, których obecność stwierdzono i określono ilościowo w moczu i kale to R084536 (powstały w wyniku N-dealkilacji), który stanowił 3% dawki oraz produkty hydroksylacji (3% dawki) i N-oksydacji (2% dawki). Niezmieniona substancja czynna odpowiadała 92-94% całkowitej radioaktywności w osoczu. Małe ilości R107504, R084536 oraz R104065 (powstałych w wyniku O-demetylacji) zostały wykryte w osoczu.

Wydalenie

Duża część substancji czynnej wydziela się w postaci niezmienionej (60-65% podanej dawki w moczu i około 5% w kale). Wydzielanie nerkowe niezmienionego prukaloptydu przebiega w procesie biernego przesączania i aktywnego wydzielenia. Klirens prukaloptydu 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 prukaloptydu 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 prukaloptydu są proporcjonalne do dawki w zakresie i poza zakresem terapeutycznym (badane do 20 mg). Właściwości farmakokinetyczne prukaloptydu 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 klirensem prukaloptydu i klirensem 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 prukaloptydu 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 prukaloptydu 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

Eliminacja pozanerkowa stanowi około 35% całkowitej eliminacji leku. W niewielkim badaniu dotyczącym farmakokinetyki, wartości C_{max} oraz AUC prukaloprydu były średnio 10-20% wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, niż u osób zdrowych (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 wartość AUC frakcji niezwiązanej była o 30-40% mniejsza niż po podaniu dawki 2 mg u osób dorosłych. Ekspozycja na frakcję niezwiązaną 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenie 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 świń w narkozie 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 tabletki

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

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 lub 84 x 1 tabletki powlekana.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 października 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwiec 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.