

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Resolor 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg προουκαλοπρίδης (ως ηλεκτρικό άλας).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 142,5 mg (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη «PRU 1» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Resolor ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας δυσκοιλιότητας σε ενήλικες στους οποίους τα υπακτικά προϊόντα αδυνατούν να προσφέρουν επαρκή ανακούφιση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες: 2 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

Λόγω του συγκεκριμένου τρόπου δράσης της προουκαλοπρίδης (διέγερση της προωστικής κινητικότητας), η υπέρβαση της ημερήσιας δόσης των 2 mg δεν αναμένεται να αυξήσει την αποτελεσματικότητα.

Αν η λήψη προουκαλοπρίδης άπαξ ημερησίως δεν είναι αποτελεσματική έπειτα από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ασθενής πρέπει να επανεξεταστεί και να αναθεωρηθεί το όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της προουκαλοπρίδης έχει τεκμηριωθεί σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διάρκειας έως και 3 μηνών. Αποτελεσματικότητα πέραν των τριών μηνών δεν έχει δείχτει σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας, το όφελος πρέπει να επανεξετάζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών): Έναρξη με 1 mg άπαξ ημερησίως (βλ παράγραφο 5.2). Αν χρειαστεί, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Η δόση για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²) είναι 1 mg άπαξ ημερησίως (βλ παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) ξεκινούν με 1 mg άπαξ ημερησίως που μπορεί να αυξηθεί σε 2 mg εάν είναι απαραίτητο

για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και εάν η δόση του 1 mg είναι καλά ανεκτή (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Το Resolor δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης
Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Νεφρική δυσλειτουργία που απαιτεί αιμοδιύλιση.
- Εντερική διάτρηση ή απόφραξη λόγω δομικής ή λειτουργικής διαταραχής του εντερικού τοιχώματος, αποφρακτικός ειλεός, σοβαρές φλεγμονώδεις καταστάσεις της εντερικής οδού, όπως η νόσος του Crohn, και ελκώδης κολίτιδα και τοξικό megacolon/μεγαορθό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της προουκαλοπρίδης (βλ. παράγραφο 5.2). Η δόση του 1 mg συνιστάται σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται το Resolor σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι πληροφορίες είναι περιορισμένες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Resolor για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή και κλινικά ασταθή συνυπάρχουσα νόσο (π.χ. καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο, νευρολογικές ή ψυχιατρικές διαταραχές, καρκίνο ή AIDS και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές). Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Resolor σε ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμίας ή ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου.

Σε περίπτωση σοβαρής διάρροιας, η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που χορηγούνται από το στόμα ενδέχεται να μειωθεί και συνιστάται η χρήση συμπληρωματικής αντισυλληπτικής μεθόδου για την πρόληψη ενδεχόμενης αποτυχίας της αντισύλληψης από του στόματος (βλ τις πληροφορίες συνταγογράφησης του αντισυλληπτικού που χορηγείται από το στόμα).

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η προουκαλοπρίδη έχει χαμηλή πιθανότητα φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Αποβάλλεται εκτενώς αμετάβλητη στα ούρα (περίπου το 60% της δόσης) και ο *in vitro* μεταβολισμός είναι πολύ αργός.

Η προουκαλοπρίδη δεν ανέστειλε συγκεκριμένες δραστηριότητες του CYP450 σε *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα σε θεραπευτικές σχετικές συγκεντρώσεις.

Μολονότι η προουκαλοπρίδη ενδέχεται να είναι ένα ασθενές υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δεν αποτελεί αναστολέα της P-gp σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Επιδράσεις της προουκαλοπρίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Βρέθηκε μια αύξηση της τάξης του 30% στις συγκεντρώσεις της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με προουκαλοπρίδη. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι σαφής.

Η προουκαλοπρίδη δεν είχε σχετικές κλινικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης, της διγοξίνης, της αλκοόλης, και της παροξετίνης ή των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της προουκαλοπρίδης

Η κετοκοναζόλη (200 mg δύο φορές την ημέρα), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp, αύξησε τη συστηματική έκθεση σε προουκαλοπρίδη κατά περίπου 40%. Η επίδραση είναι πολύ μικρή για να είναι κλινικώς σχετική. Ενδέχεται να αναμένονται αλληλεπιδράσεις παρεμφερούς βαθμού με άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gp όπως η βεραπαμίλη, η κυκλοσπορίνη A και η κινιδίνη.

Οι θεραπευτικές δόσεις της προβενεσίδης, της σιμετιδίνης, της ερυθρομυκίνης και της παροξετίνης δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της προουκαλοπρίδης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προουκαλοπρίδη.

Εγκυμοσύνη

Ο αριθμός των δεδομένων από τη χρήση της προουκαλοπρίδης σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένος. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά αυθόρμητης αποβολής κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, μολονότι, υπό την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου, η σχέση με τη προουκαλοπρίδη είναι άγνωστη. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων της εγκυμοσύνης, της ανάπτυξης του εμβρύου/κύματος, του τοκετού ή της μεταγεννητικής ανάπτυξης) (βλ. παράγραφο 5.3). Το Resolor δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Μια μελέτη στον άνθρωπο έχει καταδείξει ότι η προουκαλοπρίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Στις θεραπευτικές δόσεις του Resolor, δεν αναμένονται επιδράσεις σε θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Ελλείψει δεδομένων σχετικών με τον άνθρωπο, σε γυναίκες που θηλάζουν ενεργά ενώ λαμβάνουν το Resolor, θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση κατά πόσο θα συνεχίσουν τον θηλασμό ή θα διακόψουν τη θεραπεία με το Resolor λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Resolor ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, καθώς ζάλη και κόπωση έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, ιδιαίτερα κατά την πρώτη ημέρα της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ για την ασφάλεια

Σε μια ολοκληρωμένη ανάλυση 17 διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, το Resolor χορηγήθηκε από το στόμα σε περίπου 3.300 ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα. Από αυτούς, πάνω από 1.500 ασθενείς έλαβαν Resolor στη συνιστώμενη δόση των 2 mg ανά ημέρα, ενώ περίπου 1.360 ασθενείς έλαβαν θεραπευτική αγωγή με 4 mg προουκαλοπρίδης ημερησίως. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Resolor 2 mg είναι η κεφαλαλγία (17,8%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (κοιλιακό άλγος (13,7%), ναυτία (13,7%) και

διάρροια (12%)). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κυρίως στην αρχή της θεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται εντός ολίγων ημερών με τη συνέχιση της θεραπείας. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί περιστασιακά. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης.

Πινακοποιημένη λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση των 2 mg με κατηγορίες συχνότητας που αντιστοιχούν σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες υπολογίζονται με βάση την ολοκληρωμένη ανάλυση 17 διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που σχετίζονται με το Resolor		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας εμφάνισης	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Τρόμος, ημικρανία
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Έμετος, δυσπεψία, μετεωρισμός, μη φυσιολογικοί γαστρεντερικοί ήχοι
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του ορθού
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Συχνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
	Όχι συχνές	Πυρεξία, αίσθημα κακουχίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παρεμφερείς συχνότητες (διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης όχι περισσότερο από 1% μεταξύ της προουκαλοπρίδης και του εικονικού φαρμάκου) τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Resolor όσο και κατά τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, με εξαίρεση τη ναυτία και τη διάρροια, που εξακολουθούσαν να εμφανίζονται συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Resolor, αλλά η διαφορά ήταν λιγότερο έντονη από ό,τι την πρώτη ημέρα (διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ του Resolor και του εικονικού φαρμάκου του 1,3% και 3,4%, αντίστοιχα).

Αίσθημα παλμών αναφέρθηκε σε ποσοστό 0,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 0,9% των ασθενών που λάμβαναν 1 mg προουκαλοπρίδης, 0,9% των ασθενών που έλαβαν 2 mg προουκαλοπρίδης και 1,9% των ασθενών που έλαβαν 4 mg προουκαλοπρίδης. Η πλειονότητα των

ασθενών εξακολούθησε να λαμβάνει προουκαλοπρίδη. Όπως και για κάθε νέο σύμπτωμα, οι ασθενείς θα πρέπει να συζητούν την επανεμφάνιση του αισθήματος παλμών με το θεράποντα ιατρό τους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η θεραπεία με προουκαλοπρίδη ήταν καλά ανεκτή όταν χορηγήθηκε βάσει σχήματος αύξησης της δόσης έως και 20 mg άπαξ ημερησίως (10 φορές περισσότερο από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση). Η υπερδοσολογία ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που προκύπτουν από την υπερβολική επίδραση των γνωστών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της προουκαλοπρίδης και συμπεριλαμβάνει την κεφαλαλγία, τη ναυτία και τη διάρροια. Για την υπερδοσολογία με Resolor δεν διατίθεται συγκεκριμένη θεραπεία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Η εκτεταμένη απώλεια υγρών λόγω διάρροιας ή εμετού ενδέχεται να απαιτεί διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για δυσκοιλιότητα, κωδικός ATC: A06AX05.

Μηχανισμός δράσης

Η προουκαλοπρίδη είναι ένα διυδρο-βενζοφουρανίλιο καρβοξαμίδιο με προκινητικές δραστηριότητες του γαστρεντερικού. Η προουκαλοπρίδη αποτελεί επιλεκτικό και υψηλής συγγένειας αγωνιστή του υποδοχέα σεροτονίνης (5-HT₄), γεγονός που πιθανώς ερμηνεύει την προκινητική της δράση. *In vitro* ανιχνεύτηκε συγγένεια για άλλους υποδοχείς, μόνο σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τη συγγένεια του υποδοχέα 5-HT₄ κατά τουλάχιστον 150 φορές. Σε αρουραίους, η προουκαλοπρίδη *in vivo*, σε δόσεις μεγαλύτερες των 5 mg/kg (στις και πάνω από τις 30-70 φορές την κλινική έκθεση), προκάλεσε επαγωγή της υπερπρολακτιναιμίας λόγω ανταγωνιστικής δράσης στον υποδοχέα D2.

Σε σκύλους, η προουκαλοπρίδη τροποποιεί τους τρόπους κινητικότητας του παχέος εντέρου μέσω της διέγερσης του υποδοχέα σεροτονίνης 5-HT₄: διεγείρει την εγγύς κινητικότητα του παχέος εντέρου, ενισχύει τη γαστροδωδεκαδακτυλική κινητικότητα και επιταχύνει την καθυστερημένη γαστρική κένωση. Επιπλέον, η προουκαλοπρίδη προκαλεί τεράστιες μεταναστευτικές συσπάσεις. Αυτές αντιστοιχούν στις μαζικές κινήσεις του παχέος εντέρου στον άνθρωπο και παρέχουν την κύρια δύναμη προώθησης για την αφόδευση. Σε σκύλους, οι επιδράσεις που παρατηρούνται στη γαστρεντερική οδό είναι ευαίσθητες στον αποκλεισμό, με τους επιλεκτικούς ανταγωνιστές του υποδοχέα 5-HT₄ να καταδεικνύουν ότι οι παρατηρούμενες επιδράσεις ασκούνται μέσω της επιλεκτικής δράσης στους υποδοχείς 5-HT₄.

Αυτές οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της προουκαλοπρίδης έχουν επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους με χρόνια δυσκοιλιότητα με τη χρήση μανομετρίας σε μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη, τυφλοποιημένη ως προς τον παρατηρητή μελέτη η οποία διερευνά την επίδραση 2 mg προουκαλοπρίδης και ενός οσμωτικού υπακτικού στην κινητικότητα του παχέος εντέρου όπως καθορίζεται από τον αριθμό των μεγάλου εύρους περισταλτικών συσπάσεων που διαδίδονται στο παχύ έντερο (HARC, επίσης γνωστές ως τεράστιες μεταναστευτικές συσπάσεις). Συγκριτικά με μια θεραπεία για τη δυσκοιλιότητα που λειτουργεί μέσω οσμωτικής δράσης, η προκινητική διέγερση με προουκαλοπρίδη αύξησε την κινητικότητα του παχέος εντέρου όπως μετρήθηκε από τον αριθμό των HARC κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών μετά τη λήψη του υπό έρευνα προϊόντος. Η κλινική

σημασία ή το όφελος αυτού του μηχανισμού δράσης σε σύγκριση με άλλα υπακτικά δεν έχουν διερευνηθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του Resolor τεκμηριώθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων σε άτομα με χρόνια δυσκοιλιότητα (n=1.279 με Resolor, 1.124 θήλεις, 155 άρρενες). Οι δόσεις του Resolor που μελετήθηκαν σε κάθε μία από τις εν λόγω τρεις μελέτες συμπεριελάμβαναν 2 mg και 4 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία (%) των ατόμων στα οποία επετεύχθη ομαλοποίηση της κινητικότητας του εντέρου που ορίζεται ως ένας μέσος όρος τριών ή περισσότερων αυθόρμητων, ολοκληρωμένων κινήσεων του εντέρου (SCBM) ανά εβδομάδα κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων.

Η αναλογία των γυναικών ασθενών στις οποίες τα υπακτικά αποτυγχάνουν να παρέχουν επαρκή ανακούφιση που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 2 mg Resolor (n = 458) και έφθασαν ένα μέσο όρο ≥ 3 SCBM ανά εβδομάδα ήταν 31,0% (4^η εβδομάδα) και 24,7% (12^η εβδομάδα), έναντι του 8,6% (4^η εβδομάδα) και του 9,2% (12^η εβδομάδα) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μια κλινικά σημαντική βελτίωση ≥ 1 SCBM ανά εβδομάδα, η σημαντικότερη δευτερεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας, επετεύχθη στο 51,0% (4^η εβδομάδα) και στο 44,2% (12^η εβδομάδα) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με 2 mg Resolor έναντι του 21,7% (4^η εβδομάδα) και του 22,6% (12^η εβδομάδα) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η επίδραση του Resolor στις αυθόρμητες κινήσεις του εντέρου (SBM) επίσης απεδείχθη στατιστικώς ανώτερη από του εικονικού φαρμάκου για την αναλογία των ασθενών που είχαν μια αύξηση ≥ 1 SBM/εβδομάδα κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Την εβδομάδα 12, το 68,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor είχε μια μέση αύξηση ≥ 1 SBM/εβδομάδα έναντι του 37,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου).

Και στις τρεις μελέτες, η θεραπευτική αγωγή με Resolor οδήγησε επίσης σε σημαντικές βελτιώσεις σε μια επιβεβαιωμένη και σχετική με τη νόσο σειρά μέτρων συμπτωμάτων (PAC-SYM), συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακών συμπτωμάτων (φούσκωμα, δυσφορία, πόνος και σπασμοί), των κοπράνων (ατελείς κενώσεις, ψευδής ανάγκη κένωσης, δυσκολία στην κένωση, πολύ σκληρά κόπρανα, πολύ μικρά κόπρανα) και των ορθικών συμπτωμάτων (επώδυνες κενώσεις, κάψιμο, αιμορραγία/σχίσσιμο), που προσδιορίστηκαν στην 4^η και τη 12^η εβδομάδα. Την εβδομάδα 4, η αναλογία των ασθενών με μια βελτίωση ≥ 1 έναντι της αρχικής τιμής στις υποκλιμάκες των κοιλιακών συμπτωμάτων, των κοπράνων και των ορθικών συμπτωμάτων του PAC-SYM ήταν 41,3%, 41,6%, και 31,3%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor σε σύγκριση με 26,9%, 24,4% και 22,9% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 12: 43,4%, 42,9% και 31,7%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor έναντι 26,9%, 27,2% και 23,4% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου).

Παρατηρήθηκε επίσης σημαντικό όφελος σε μια σειρά μέτρων για την Ποιότητα της Ζωής, όπως ο βαθμός ικανοποίησης από τη θεραπεία και τις εντερικές συνήθειες, η φυσική και ψυχοκοινωνική ενόχληση και τα προβλήματα και οι ανησυχίες, στα χρονικά σημεία αξιολόγησης τόσο της 4^{ης} όσο και της 12^{ης} εβδομάδας. Την εβδομάδα 4, η αναλογία των ασθενών με μια βελτίωση ≥ 1 έναντι της αρχικής τιμής στην υποκλίμακα της Αξιολόγησης Ασθενούς της Δυσκοιλιότητας-Ικανοποίησης της Ποιότητας Ζωής (PAC-QOL) ήταν 47,7% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor σε σύγκριση με 20,2% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 12: 46,9% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor έναντι 19,0% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου).

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Resolor σε άνδρες ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων (N=370). Το πρωτεύον

καταληκτικό σημείο της μελέτης ικανοποιήθηκε: ένα στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα του Resolor (37,9%) είχε ένα μέσο όρο ≥ 3 SCBM/εβδομάδα σε σύγκριση με άτομα στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (17,7%) ($p < 0,0001$) κατά την διπλά τυφλή περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Το προφίλ ασφαλείας του Resolor ήταν συνεπές με εκείνο που παρατηρήθηκε σε γυναίκες ασθενείς.

Μακροπρόθεσμη μελέτη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Resolor σε ασθενείς (ηλικίας ≥ 18) με χρόνια δυσκοιλιότητα, αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων (N=361). Η αναλογία των ασθενών με μέση συχνότητα ≥ 3 αυθόρμητων, ολοκληρωμένων κινήσεων του εντέρου (SCBM) ανά εβδομάδα (δηλ. ανταποκρινόμενοι) κατά την διπλά τυφλή φάση θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων δεν ήταν στατιστικά διαφορετική ($p=0,367$) μεταξύ των ομάδων θεραπείας με Resolor (25,1%) και με εικονικό φάρμακο (20,7%). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στη μέση συχνότητα των ≥ 3 SCBM ανά εβδομάδα δεν ήταν στατιστικά σημαντική κατά τις Εβδομάδες 1-12, γεγονός που δεν είναι σύμφωνο με τις 5 άλλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων που καταδεικνύουν αποτελεσματικότητα σε αυτό το χρονικό σημείο σε ενήλικες ασθενείς. Η μελέτη θεωρείται επομένως ότι είναι ασαφής όσον αφορά την αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, το σύνολο των δεδομένων συμπεριλαμβανομένων των άλλων διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 12 εβδομάδων υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του Resolor. Το προφίλ ασφαλείας του Resolor σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ήταν συνεπές με εκείνο που παρατηρήθηκε στις προηγούμενες μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων.

Έχει αποδειχθεί ότι το Resolor δεν προκαλεί φαινόμενα εκ' διακοπής ούτε εξάρτηση.

Λεπτομερής μελέτη του διαστήματος QT (TOT)

Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής μελέτη του διαστήματος QT προκειμένου να αξιολογηθούν οι επιδράσεις του Resolor στο διάστημα QT στις θεραπευτικές δόσεις των 2 mg και τις υπερθεραπευτικές δόσεις των 10 mg και συγκρίθηκαν με τις επιδράσεις του εικονικού φαρμάκου και ενός θετικού ελέγχου. Η μελέτη αυτή δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ του Resolor και του εικονικού φαρμάκου σε καμία από τις δόσεις, με βάση τις μέσες μετρήσεις του διαστήματος QT και την ανάλυση των παρεκτρεπομένων τιμών. Αυτό επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα των δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του διαστήματος QT. Στις διπλά τυφλές κλινικές μελέτες, η εμφάνιση των σχετικών με το διάστημα QT ανεπιθύμητων ενεργειών και των κοιλιακών αρρυθμιών ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Resolor σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 18 ετών) με λειτουργική δυσκοιλιότητα, αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων (N = 213), και κατόπιν σε μια ανοικτή, ελεγχόμενη με ενεργό συγκριτικό παράγοντα (πολυαιθυλενογλυκόλη 4000) μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων για διάστημα έως 24 εβδομάδες (N = 197). Η χορηγούμενη δόση έναρξης ήταν 0,04 mg/kg/ημέρα τιτλοδοτημένη μεταξύ 0,02 και 0,06 mg/kg/ημέρα (έως κατά το μέγιστο 2 mg ημερησίως) για παιδιά με σωματικό βάρος ≤ 50 kg και δόθηκε ως στοματικό διάλυμα Resolor ή του αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου. Παιδιά με σωματικό βάρος > 50 kg έλαβαν 2 mg/ημέρα δισκία Resolor ή του αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως έχοντας μέση τιμή ≥ 3 αυθόρμητες κινήσεις του εντέρου (SBM) ανά εβδομάδα και μέσο αριθμό επεισοδίων ακράτειας κοπράνων ≤ 1 ανά 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ Resolor και εικονικού φαρμάκου με ποσοστά ανταπόκρισης 17% και 17,8% αντίστοιχα ($P= 0,9002$). Το Resolor ήταν γενικά καλά ανεκτό. Η συχνότητα εμφάνισης ατόμων με τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια που οφείλεται στη θεραπεία (TEAE) ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας θεραπείας με Resolor (69,8%) και της ομάδας θεραπείας με εικονικό φάρμακο (60,7%). Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας του Resolor σε παιδιά ήταν ίδιο με εκείνο σε ενήλικες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η προουκαλοπρίδη απορροφάται γρήγορα. Έπειτα από χορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης των 2 mg σε υγιείς ασθενείς, η C_{max} επετεύχθη σε 2-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος είναι >90%. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος της προουκαλοπρίδης.

Κατανομή

Η προουκαλοπρίδη κατανέμεται εκτενώς και έχει έναν όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ($V_{d,ss}$) της τάξης των 567 λίτρων. Η δέσμευση της προουκαλοπρίδης με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι περίπου 30%.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός δεν αποτελεί τη βασική οδό απομάκρυνσης της προουκαλοπρίδης. *In vitro*, ο μεταβολισμός του ανθρώπινου ήπατος είναι πολύ αργός και απαντώνται μόνο ελάχιστες ποσότητες μεταβολιτών. Σε μια μελέτη δόσης από του στόματος με ραδιοεπισημασμένη προουκαλοπρίδη στον άνθρωπο, περισυλλέχθηκαν από τα ούρα και τα κόπρανα μικρές ποσότητες επτά μεταβολιτών. Ο ποσοτικά πιο σημαντικός μεταβολίτης στα περιττώματα, ο R107504, αντιστοιχούσε στο 3,2% και το 3,1% της δόσης στα ούρα και στα κόπρανα, αντιστοίχως. Άλλοι μεταβολίτες που ανιχνεύτηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα ήταν ο R084536 (σχηματίζεται από N-απαλκλίωση) που αντιστοιχεί στο 3% της δόσης και προϊόντα υδροξυλίωσης (3% της δόσης) και N-οξειδωση (2% της δόσης). Η αναλλοίωτη δραστική ουσία αποτέλεσε το 92-94% περίπου της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Οι R107504, R084536 και R104065 (σχηματίζονται από O-διμεθυλίωση) ανιχνεύτηκαν ως δευτερεύοντες μεταβολίτες του πλάσματος.

Αποβολή

Ένα μεγάλο μέρος της δραστικής ουσίας απεκκρίνεται αναλλοίωτη (το 60-65% της χορηγούμενης δόσης στα ούρα και περίπου 5% στα κόπρανα). Η νεφρική απέκκριση της αναλλοίωτης προουκαλοπρίδης ενέχει τόσο την παθητική διήθηση όσο και την ενεργό έκκριση. Η κάθαρση πλάσματος της προουκαλοπρίδης υπολογίζεται κατά μέσο όρο στα 317 ml/min. Η τελική ημίσεια ζωής του είναι περίπου μία ημέρα. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται εντός τριών έως τεσσάρων ημερών. Σε μια θεραπεία με χορήγηση 2mg προουκαλοπρίδης άπαξ ημερησίως, οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση κυμαίνονται μεταξύ των κατώτατων και ανώτατων τιμών των 2,5 και 7 ng/ml, αντιστοίχως. Η αναλογία συσσώρευσης, έπειτα από τη χορήγηση της δόσολογίας άπαξ ημερησίως, κυμάνθηκε από 1,9 έως 2,3. Η φαρμακοκινητική της προουκαλοπρίδης είναι ανάλογη της δόσης εντός και πέρα του θεραπευτικού εύρους (δοκιμάστηκε έως και τα 20 mg). Η χορήγηση προουκαλοπρίδης άπαξ ημερησίως προβάλλει τη χρονοεξαρτώμενη κινητική κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης θεραπείας.

Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κατέδειξε ότι η φαινόμενη συνολική κάθαρση της προουκαλοπρίδης συσχετιζόταν με την κάθαρση της κρεατινίνης, αλλά η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο ή η φυλή δεν είχαν καμία επίδραση.

Ηλικιωμένα άτομα

Έπειτα από τη χορήγηση της δόσης του 1 mg άπαξ ημερησίως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η περιοχή κάτω από την καμπύλη της προουκαλοπρίδης σε ηλικιωμένα άτομα ήταν 26% έως 28% υψηλότερες από ότι στους νεαρούς ενήλικες. Η επίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί σε μειωμένη νεφρική λειτουργία στα ηλικιωμένα άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της προουκαλοπρίδης έπειτα από εφάπαξ δόση των 2 mg ήταν κατά μέσο όρο 25% και 51% υψηλότερες σε άτομα με ήπια (Cl_{CR} 50-79 ml/min) και μέτρια (Cl_{CR} 25-49 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία,

αντιστοίχως. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν 2,3 φορές υψηλότερες από τα επίπεδα των υγιών ατόμων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μη νεφρική απομάκρυνση συντελεί στο 35% περίπου της συνολικής απομάκρυνσης. Σε μια μικρή μελέτη φαρμακοκινητικής, η C_{max} και AUC της προουκαλοπρίδης ήταν, κατά μέσο όρο, 10-20% υψηλότερες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μια εκτεταμένη σειρά μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, με ειδική έμφαση στις καρδιαγγειακές παραμέτρους, δεν έδειξε σχετικές αλλαγές στην αιμοδυναμική και τις παραμέτρους (QTc) που προκύπτουν από το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), με εξαίρεση τη μέτρια αύξηση στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση που παρατηρήθηκαν σε αναισθητοποιημένους χοίρους έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση και μια αύξηση στην αρτηριακή πίεση σε μη αναισθητοποιημένους σκύλους έπειτα από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία δεν παρατηρήθηκε ούτε στους αναισθητοποιημένους σκύλους ούτε έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος σε σκύλους που έφθασαν παρεμφερή επίπεδα πλάσματος. Μια μελέτη υποδόριας τοξικότητας σε νεογνική/νεαρή ηλικία που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους ηλικίας 7-55 ημερών κατέληξε σε επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) των 10 mg/kg/ημέρα. Οι αναλογίες έκθεσης AUC_{0-24h} στο NOAEL έναντι ανθρώπινων παιδιών (που έλαβαν δόση περίπου 0,04mg/kg ημερησίως) κυμάνθηκε μεταξύ 21 και 71 παρέχοντας επαρκή περιθώρια ασφαλείας για την κλινική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Μονοϋδρική λακτόζη
Τριακετίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία τύπου blister, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες συσκευασίες τύπου blister μονάδας δόσης αλουμινίου/αλουμινίου (με ημερολογιακή ένδειξη) που περιέχουν 7 δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ή 84 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Οκτωβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Ιούνιος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Resolor 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg προουκαλοπρίδης (ως ηλεκτρικό άλας).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 156,75 mg (ως μονοϋδρική λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν την ένδειξη «PRU 2» στη μία πλευρά

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Resolor ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας δυσκοιλιότητας σε ενήλικες στους οποίους τα υπακτικά προϊόντα αδυνατούν να προσφέρουν επαρκή ανακούφιση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες: 2 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

Λόγω του συγκεκριμένου τρόπου δράσης της προουκαλοπρίδης (διέγερση της προωστικής κινητικότητας), η υπέρβαση της ημερήσιας δόσης των 2 mg δεν αναμένεται να αυξήσει την αποτελεσματικότητα.

Αν η λήψη προουκαλοπρίδης άπαξ ημερησίως δεν είναι αποτελεσματική έπειτα από 4 εβδομάδες θεραπείας, ο ασθενής πρέπει να επανεξεταστεί και να αναθεωρηθεί το όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της προουκαλοπρίδης έχει τεκμηριωθεί σε διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, διάρκειας έως και 3 μηνών. Αποτελεσματικότητα πέραν των τριών μηνών δεν έχει δειχτεί σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Σε περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας, το όφελος πρέπει να επανεξετάζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών): Έναρξη με 1 mg άπαξ ημερησίως (βλ παράγραφο 5.2). Αν χρειαστεί, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: Η δόση για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30 ml/min/1,73 m²) είναι 1 mg άπαξ ημερησίως (βλ παραγράφους 4.3 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) ξεκινούν με 1 mg άπαξ ημερησίως που μπορεί να αυξηθεί σε 2 mg εάν είναι απαραίτητο για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και εάν η δόση του 1 mg είναι καλά ανεκτή (βλέπε

παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Το Resolor δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης
Από στόματος χρήση

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Νεφρική δυσλειτουργία που απαιτεί αιμοδιύλιση.
- Εντερική διάτρηση ή απόφραξη λόγω δομικής ή λειτουργικής διαταραχής του εντερικού τοιχώματος, αποφρακτικός ειλεός, σοβαρές φλεγμονώδεις καταστάσεις της εντερικής οδού, όπως η νόσος του Crohn, και ελκώδης κολίτιδα και τοξικό megacolon/μεγαορθό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της προουκαλοπρίδης (βλ. παράγραφο 5.2). Η δόση του 1 mg συνιστάται σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται το Resolor σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C) λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι πληροφορίες είναι περιορισμένες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Resolor για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή και κλινικά ασταθή συνυπάρχουσα νόσο (π.χ. καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο, νευρολογικές ή ψυχιατρικές διαταραχές, καρκίνο ή AIDS και άλλες ενδοκρινικές διαταραχές). Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν συνταγογραφείται το Resolor σε ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό αρρυθμίας ή ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου.

Σε περίπτωση σοβαρής διάρροιας, η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών που χορηγούνται από το στόμα ενδέχεται να μειωθεί και συνιστάται η χρήση συμπληρωματικής αντισυλληπτικής μεθόδου για την πρόληψη ενδεχόμενης αποτυχίας της αντισύλληψης από του στόματος (βλ τις πληροφορίες συνταγογράφησης του αντισυλληπτικού που χορηγείται από το στόμα).

Τα δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η προουκαλοπρίδη έχει χαμηλή πιθανότητα φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης. Αποβάλλεται εκτενώς αμετάβλητη στα ούρα (περίπου το 60% της δόσης) και ο *in vitro* μεταβολισμός είναι πολύ αργός.

Η προουκαλοπρίδη δεν ανέστειλε συγκεκριμένες δραστηριότητες του CYP450 σε *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα σε θεραπευτικές σχετικές συγκεντρώσεις.

Μολονότι η προουκαλοπρίδη ενδέχεται να είναι ένα ασθενές υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δεν αποτελεί αναστολέα της P-gp σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Επιδράσεις της προουκαλοπρίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Βρέθηκε μια αύξηση της τάξης του 30% στις συγκεντρώσεις της ερυθρομυκίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με προουκαλοπρίδη. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι σαφής.

Η προουκαλοπρίδη δεν είχε σχετικές κλινικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης, της διγοξίνης, της αλκοόλης, και της παροξετίνης ή των από του στόματος χορηγούμενων αντισυλληπτικών.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της προουκαλοπρίδης

Η κετοκοναζόλη (200 mg δύο φορές την ημέρα), ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της P-gp, αύξησε τη συστηματική έκθεση σε προουκαλοπρίδη κατά περίπου 40%. Η επίδραση είναι πολύ μικρή για να είναι κλινικώς σχετική. Ενδέχεται να αναμένονται αλληλεπιδράσεις παρεμφερούς βαθμού με άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gp όπως η βεραπαμίλη, η κυκλοσπορίνη A και η κινιδίνη.

Οι θεραπευτικές δόσεις της προβενεσίδης, της σιμετιδίνης, της ερυθρομυκίνης και της παροξετίνης δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της προουκαλοπρίδης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προουκαλοπρίδη.

Εγκυμοσύνη

Ο αριθμός των δεδομένων από τη χρήση της προουκαλοπρίδης σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένος. Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά αυθόρμητης αποβολής κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, μολονότι, υπό την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου, η σχέση με τη προουκαλοπρίδη είναι άγνωστη. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων της εγκυμοσύνης, της ανάπτυξης του εμβρύου/κύματος, του τοκετού ή της μεταγεννητικής ανάπτυξης) (βλ. παράγραφο 5.3). Το Resolor δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Μια μελέτη στον άνθρωπο έχει καταδείξει ότι η προουκαλοπρίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, στις θεραπευτικές δόσεις του Resolor, δεν αναμένονται επιδράσεις σε θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη. Ελλείψει δεδομένων σχετικών με τον άνθρωπο, σε γυναίκες που θηλάζουν ενεργά ενώ λαμβάνουν το Resolor, θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση κατά πόσο θα συνεχίσουν τον θηλασμό ή θα διακόψουν τη θεραπεία με το Resolor λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι δεν υπάρχει καμία επίδραση στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Resolor ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, καθώς ζάλη και κόπωση έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, ιδιαίτερα κατά την πρώτη ημέρα της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη προφίλ για την ασφάλεια

Σε μια ολοκληρωμένη ανάλυση 17 διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, το Resolor χορηγήθηκε από το στόμα σε περίπου 3.300 ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα. Από αυτούς, πάνω από 1.500 ασθενείς έλαβαν Resolor στη συνιστώμενη δόση των 2 mg ανά ημέρα, ενώ περίπου 1.360 ασθενείς έλαβαν θεραπευτική αγωγή με 4 mg προουκαλοπρίδης ημερησίως. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Resolor 2 mg είναι η κεφαλαλγία (17,8%) και τα γαστρεντερικά συμπτώματα (κοιλιακό άλγος (13,7%), ναυτία (13,7%) και διάρροια (12,0%)). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κυρίως στην αρχή της θεραπείας και

συνήθως εξαφανίζονται εντός ολίγων ημερών με τη συνέχιση της θεραπείας. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί περιστασιακά. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης.

Πινακοποιημένη λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση των 2 mg με κατηγορίες συχνότητας που αντιστοιχούν σε πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες υπολογίζονται με βάση την ολοκληρωμένη ανάλυση 17 διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που σχετίζονται με το Resolor		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας εμφάνισης	Ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
	Όχι συχνές	Τρόμος, ημικρανία
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Έμετος, δυσπεψία, μετεωρισμός, μη φυσιολογικοί γαστρεντερικοί ήχοι
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του ορθού
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Συχνουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
	Όχι συχνές	Πυρεξία, αίσθημα κακουχίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε παρεμφερείς συχνότητες (διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης όχι περισσότερο από 1% μεταξύ της προουκαλοπρίδης και του εικονικού φαρμάκου) τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Resolor όσο και κατά τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, με εξαίρεση τη ναυτία και τη διάρροια, που εξακολουθούσαν να εμφανίζονται συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Resolor, αλλά η διαφορά ήταν λιγότερο έντονη από ό,τι την πρώτη ημέρα (διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ του Resolor και του εικονικού φαρμάκου του 1,3% και 3,4%, αντίστοιχα).

Αίσθημα παλμών αναφέρθηκε σε ποσοστό 0,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, 0,9% των ασθενών που λάμβαναν 1 mg προουκαλοπρίδης, 0,9% των ασθενών που έλαβαν 2 mg προουκαλοπρίδης και 1,9% των ασθενών που έλαβαν 4 mg προουκαλοπρίδης. Η πλειονότητα των

ασθενών εξακολούθησε να λαμβάνει προουκαλοπρίδη. Όπως και για κάθε νέο σύμπτωμα, οι ασθενείς θα πρέπει να συζητούν την επανεμφάνιση του αισθήματος παλμών με το θεράποντα ιατρό τους.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η θεραπεία με προουκαλοπρίδη ήταν καλά ανεκτή όταν χορηγήθηκε βάσει σχήματος αύξησης της δόσης έως και 20 mg άπαξ ημερησίως (10 φορές περισσότερο από τη συνιστώμενη θεραπευτική δόση). Η υπερδοσολογία ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα που προκύπτουν από την υπερβολική επίδραση των γνωστών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της προουκαλοπρίδης και συμπεριλαμβάνει την κεφαλαλγία, τη ναυτία και τη διάρροια. Για την υπερδοσολογία με Resolor δεν διατίθεται συγκεκριμένη θεραπεία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να ληφθούν υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Η εκτεταμένη απώλεια υγρών λόγω διάρροιας ή εμετού ενδέχεται να απαιτεί διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για δυσκοιλιότητα, κωδικός ATC: A06AX05.

Μηχανισμός δράσης

Η προουκαλοπρίδη είναι ένα διυδρο-βενζοφουρανίλιο καρβοξαμίδιο με προκινητικές δραστηριότητες του γαστρεντερικού. Η προουκαλοπρίδη αποτελεί επιλεκτικό και υψηλής συγγένειας αγωνιστή του υποδοχέα σεροτονίνης (5-HT₄), γεγονός που πιθανώς ερμηνεύει την προκινητική της δράση. *In vitro* ανιχνεύτηκε συγγένεια για άλλους υποδοχείς, μόνο σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τη συγγένεια του υποδοχέα 5-HT₄ κατά τουλάχιστον 150 φορές. Σε αρουραίους, η προουκαλοπρίδη *in vivo*, σε δόσεις μεγαλύτερες των 5 mg/kg (στις και πάνω από τις 30-70 φορές την κλινική έκθεση), προκάλεσε επαγωγή της υπερπρολακτιναιμίας λόγω ανταγωνιστικής δράσης στον υποδοχέα D2.

Σε σκύλους, η προουκαλοπρίδη τροποποιεί τους τρόπους κινητικότητας του παχέος εντέρου μέσω της διέγερσης του υποδοχέα σεροτονίνης 5-HT₄: διεγείρει την εγγύς κινητικότητα του παχέος εντέρου, ενισχύει τη γαστροδωδεκαδακτυλική κινητικότητα και επιταχύνει την καθυστερημένη γαστρική κένωση. Επιπλέον, η προουκαλοπρίδη προκαλεί τεράστιες μεταναστευτικές συσπάσεις. Αυτές αντιστοιχούν στις μαζικές κινήσεις του παχέος εντέρου στον άνθρωπο και παρέχουν την κύρια δύναμη προώθησης για την αφόδευση. Σε σκύλους, οι επιδράσεις που παρατηρούνται στη γαστρεντερική οδό είναι ευαίσθητες στον αποκλεισμό, με τους επιλεκτικούς ανταγωνιστές του υποδοχέα 5-HT₄ να καταδεικνύουν ότι οι παρατηρούμενες επιδράσεις ασκούνται μέσω της επιλεκτικής δράσης στους υποδοχείς 5-HT₄.

Αυτές οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της προουκαλοπρίδης έχουν επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους με χρόνια δυσκοιλιότητα με τη χρήση μανομετρίας σε μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη, τυφλοποιημένη ως προς τον παρατηρητή μελέτη η οποία διερευνά την επίδραση 2 mg προουκαλοπρίδης και ενός ψωμωτικού υπακτικού στην κινητικότητα του παχέος εντέρου όπως καθορίζεται από τον αριθμό των μεγάλου εύρους περισταλτικών συσπάσεων που διαδίδονται στο παχύ έντερο (HAPC, επίσης γνωστές ως τεράστιες μεταναστευτικές συσπάσεις). Συγκριτικά με μια θεραπεία για τη δυσκοιλιότητα που λειτουργεί μέσω ψωμωτικής δράσης, η προκινητική διέγερση με προουκαλοπρίδη αύξησε την κινητικότητα του παχέος εντέρου όπως μετρήθηκε από τον αριθμό των HAPC κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών μετά τη λήψη του υπό έρευνα προϊόντος. Η κλινική

σημασία ή το όφελος αυτού του μηχανισμού δράσης σε σύγκριση με άλλα υπακτικά δεν έχουν διερευνηθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ενήλικος πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του Resolor τεκμηριώθηκε σε τρεις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων σε άτομα με χρόνια δυσκοιλιότητα (n=1.279 με Resolor, 1.124 θήλειες, 155 άρρενες). Οι δόσεις του Resolor που μελετήθηκαν σε κάθε μία από τις εν λόγω τρεις μελέτες συμπεριελάμβαναν 2 mg και 4 mg άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία (%) των ατόμων στα οποία επετεύχθη ομαλοποίηση της κινητικότητας του εντέρου που ορίζεται ως ένας μέσος όρος τριών ή περισσότερων αυθόρμητων, ολοκληρωμένων κινήσεων του εντέρου (SCBM) ανά εβδομάδα κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων.

Η αναλογία των γυναικών ασθενών στις οποίες τα υπακτικά αποτυγχάνουν να παρέχουν επαρκή ανακούφιση που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 2 mg Resolor (n = 458) και έφθασαν ένα μέσο όρο ≥ 3 SCBM ανά εβδομάδα ήταν 31,0% (4^η εβδομάδα) και 24,7% (12^η εβδομάδα), έναντι του 8,6% (4^η εβδομάδα) και του 9,2% (12^η εβδομάδα) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μια κλινικά σημαντική βελτίωση ≥ 1 SCBM ανά εβδομάδα, η σημαντικότερη δευτερεύουσα παράμετρος αποτελεσματικότητας, επετεύχθη στο 51,0% (4^η εβδομάδα) και στο 44,2% (12^η εβδομάδα) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με 2 mg Resolor έναντι του 21,7% (4^η εβδομάδα) και του 22,6% (12^η εβδομάδα) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η επίδραση του Resolor στις αυθόρμητες κινήσεις του εντέρου (SBM) επίσης απεδείχθη στατιστικώς ανώτερη από του εικονικού φαρμάκου για την αναλογία των ασθενών που είχαν μια αύξηση ≥ 1 SBM/εβδομάδα κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Την εβδομάδα 12, το 68,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor είχε μια μέση αύξηση ≥ 1 SBM/εβδομάδα έναντι του 37,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου).

Και στις τρεις μελέτες, η θεραπευτική αγωγή με Resolor οδήγησε επίσης σε σημαντικές βελτιώσεις σε μια επιβεβαιωμένη και σχετική με τη νόσο σειρά μέτρων συμπτωμάτων (PAC-SYM), συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακών συμπτωμάτων (φούσκωμα, δυσφορία, πόνος και σπασμοί), των κοπράνων (ατελείς κενώσεις, ψευδής ανάγκη κένωσης, δυσκολία στην κένωση, πολύ σκληρά κόπρανα, πολύ μικρά κόπρανα) και των ορθικών συμπτωμάτων (επώδυνες κενώσεις, κάψιμο, αιμορραγία/σχίσσιμο), που προσδιορίστηκαν στην 4^η και τη 12^η εβδομάδα. Την εβδομάδα 4, η αναλογία των ασθενών με μια βελτίωση ≥ 1 έναντι της αρχικής τιμής στις υποκλιμάκες των κοιλιακών συμπτωμάτων, των κοπράνων και των ορθικών συμπτωμάτων του PAC-SYM ήταν 41,3%, 41,6%, και 31,3%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor σε σύγκριση με 26,9%, 24,4% και 22,9% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 12: 43,4%, 42,9% και 31,7%, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor έναντι 26,9%, 27,2% και 23,4% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου).

Παρατηρήθηκε επίσης σημαντικό όφελος σε μια σειρά μέτρων για την Ποιότητα της Ζωής, όπως ο βαθμός ικανοποίησης από τη θεραπεία και τις εντερικές συνήθειες, η φυσική και ψυχοκοινωνική ενόχληση και τα προβλήματα και οι ανησυχίες, στα χρονικά σημεία αξιολόγησης τόσο της 4^{ης} όσο και της 12^{ης} εβδομάδας. Την εβδομάδα 4, η αναλογία των ασθενών με μια βελτίωση ≥ 1 έναντι της αρχικής τιμής στην υποκλίμακα της Αξιολόγησης Ασθενούς της Δυσκοιλιότητας-Ικανοποίησης της Ποιότητας Ζωής (PAC-QOL) ήταν 47,7% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor σε σύγκριση με 20,2% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 12: 46,9% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 2 mg Resolor έναντι 19,0% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,001 έναντι εικονικού φαρμάκου).

Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του Resolor σε άνδρες ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων (N=370). Το πρωτεύον

καταληκτικό σημείο της μελέτης ικανοποιήθηκε: ένα στατιστικώς σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα του Resolor (37,9%) είχε ένα μέσο όρο ≥ 3 SCBM/εβδομάδα σε σύγκριση με άτομα στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (17,7%) ($p < 0,0001$) κατά την διπλά τυφλή περίοδο θεραπείας διάρκειας 12 εβδομάδων. Το προφίλ ασφαλείας του Resolor ήταν συνεπές με εκείνο που παρατηρήθηκε σε γυναίκες ασθενείς.

Μακροπρόθεσμη μελέτη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Resolor σε ασθενείς (ηλικίας ≥ 18) με χρόνια δυσκοιλιότητα, αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ($N=361$). Η αναλογία των ασθενών με μέση συχνότητα ≥ 3 αυθόρμητων, ολοκληρωμένων κινήσεων του εντέρου (SCBM) ανά εβδομάδα (δηλ. ανταποκρινόμενοι) κατά την διπλά τυφλή φάση θεραπείας διάρκειας 24 εβδομάδων δεν ήταν στατιστικά διαφορετική ($p=0,367$) μεταξύ των ομάδων θεραπείας με Resolor (25,1%) και με εικονικό φάρμακο (20,7%). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στη μέση συχνότητα των ≥ 3 SCBM ανά εβδομάδα δεν ήταν στατιστικά σημαντική κατά τις Εβδομάδες 1-12, γεγονός που δεν είναι σύμφωνο με τις 5 άλλες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων που καταδεικνύουν αποτελεσματικότητα σε αυτό το χρονικό σημείο σε ενήλικες ασθενείς. Η μελέτη θεωρείται επομένως ότι είναι ασαφής όσον αφορά την αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, το σύνολο των δεδομένων συμπεριλαμβανομένων των άλλων διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 12 εβδομάδων υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του Resolor. Το προφίλ ασφαλείας του Resolor σε αυτή τη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων ήταν συνεπές με εκείνο που παρατηρήθηκε στις προηγούμενες μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων.

Έχει αποδειχθεί ότι το Resolor δεν προκαλεί φαινόμενα εκ' διακοπής ούτε εξάρτηση.

Λεπτομερής μελέτη του διαστήματος QT (TOT)

Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής μελέτη του διαστήματος QT προκειμένου να αξιολογηθούν οι επιδράσεις του Resolor στο διάστημα QT στις θεραπευτικές δόσεις των 2 mg και τις υπερθεραπευτικές δόσεις των 10 mg και συγκρίθηκαν με τις επιδράσεις του εικονικού φαρμάκου και ενός θετικού ελέγχου. Η μελέτη αυτή δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ του Resolor και του εικονικού φαρμάκου σε καμία από τις δόσεις, με βάση τις μέσες μετρήσεις του διαστήματος QT και την ανάλυση των παρεκτρεπομένων τιμών. Αυτό επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα των δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών του διαστήματος QT. Στις διπλά τυφλές κλινικές μελέτες, η εμφάνιση των σχετικών με το διάστημα QT ανεπιθύμητων ενεργειών και των κοιλιακών αρρυθμιών ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Resolor σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 18 ετών) με λειτουργική δυσκοιλιότητα, αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων ($N = 213$), και κατόπιν σε μια ανοικτή, ελεγχόμενη με ενεργό συγκριτικό παράγοντα (πολυαιθυλενογλυκόλη 4000) μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων για διάστημα έως 24 εβδομάδες ($N = 197$). Η χορηγούμενη δόση έναρξης ήταν 0,04 mg/kg/ημέρα τιτλοδοτημένη μεταξύ 0,02 και 0,06 mg/kg/ημέρα (έως κατά το μέγιστο 2 mg ημερησίως) για παιδιά με σωματικό βάρος ≤ 50 kg και δόθηκε ως στοματικό διάλυμα Resolor ή του αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου. Παιδιά με σωματικό βάρος > 50 kg έλαβαν 2 mg/ημέρα δισκία Resolor ή του αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως έχοντας μέση τιμή ≥ 3 αυθόρμητες κινήσεις του εντέρου (SBM) ανά εβδομάδα και μέσο αριθμό επεισοδίων ακράτειας κοπράνων ≤ 1 ανά 2 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ Resolor και εικονικού φαρμάκου με ποσοστά ανταπόκρισης 17% και 17,8% αντίστοιχα ($P= 0,9002$). Το Resolor ήταν γενικά καλά ανεκτό. Η συχνότητα εμφάνισης ατόμων με τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητη ενέργεια που οφείλεται στη θεραπεία (TEAE) ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας θεραπείας με Resolor (69,8%) και της ομάδας θεραπείας με εικονικό φάρμακο (60,7%). Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας του Resolor σε παιδιά ήταν ίδιο με εκείνο σε ενήλικες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η προουκαλοπρίδη απορροφάται γρήγορα. Έπειτα από χορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης των 2 mg σε υγιείς ασθενείς, η C_{max} επετεύχθη σε 2-3 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος είναι >90%. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος της προουκαλοπρίδης.

Κατανομή

Η προουκαλοπρίδη κατανέμεται εκτενώς και έχει έναν όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση ($V_{d,ss}$) της τάξης των 567 λίτρων. Η δέσμευση της προουκαλοπρίδης με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι περίπου 30%.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός δεν αποτελεί τη βασική οδό απομάκρυνσης της προουκαλοπρίδης. *In vitro*, ο μεταβολισμός του ανθρώπινου ήπατος είναι πολύ αργός και απαντώνται μόνο ελάχιστες ποσότητες μεταβολιτών. Σε μια μελέτη δόσης από του στόματος με ραδιοεπισημασμένη προουκαλοπρίδη στον άνθρωπο, περισυλλέχθηκαν από τα ούρα και τα κόπρανα μικρές ποσότητες επτά μεταβολιτών. Ο ποσοτικά πιο σημαντικός μεταβολίτης στα περιττώματα, ο R107504, αντιστοιχούσε στο 3,2% και το 3,1% της δόσης στα ούρα και στα κόπρανα, αντιστοίχως. Άλλοι μεταβολίτες που ανιχνεύτηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα ήταν ο R084536 (σχηματίζεται από N-απαλκλίωση) που αντιστοιχεί στο 3% της δόσης και προϊόντα υδροξυλίωσης (3% της δόσης) και N-οξειδωση (2% της δόσης). Η αναλλοίωτη δραστική ουσία αποτέλεσε το 92-94% περίπου της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα. Οι R107504, R084536 και R104065 (σχηματίζονται από O-διμεθυλίωση) ανιχνεύτηκαν ως δευτερεύοντες μεταβολίτες του πλάσματος.

Αποβολή

Ένα μεγάλο μέρος της δραστικής ουσίας απεκκρίνεται αναλλοίωτη (περίπου το 60-65% της χορηγούμενης δόσης στα ούρα και περίπου 5% στα κόπρανα). Η νεφρική απέκκριση της αναλλοίωτης προουκαλοπρίδης ενέχει τόσο την παθητική διήθηση όσο και την ενεργό έκκριση. Η κάθαρση πλάσματος της προουκαλοπρίδης υπολογίζεται κατά μέσο όρο στα 317 ml/min. Η τελική ημίσεια ζωής του είναι περίπου μία ημέρα. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται εντός τριών έως τεσσάρων ημερών. Σε μια θεραπεία με χορήγηση 2mg προουκαλοπρίδης άπαξ ημερησίως, οι συγκεντρώσεις του πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση κυμαίνονται μεταξύ των κατώτατων και ανώτατων τιμών των 2,5 και 7 ng/ml, αντιστοίχως. Η αναλογία συσσώρευσης, έπειτα από τη χορήγηση της δόσολογίας άπαξ ημερησίως, κυμάνθηκε από 1,9 έως 2,3. Η φαρμακοκινητική της προουκαλοπρίδης είναι ανάλογη της δόσης εντός και πέρα του θεραπευτικού εύρους (δοκιμάστηκε έως και τα 20 mg). Η χορήγηση προουκαλοπρίδης άπαξ ημερησίως προβάλλει τη χρονοεξαρτώμενη κινητική κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης θεραπείας.

Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση κατέδειξε ότι η φαινόμενη συνολική κάθαρση της προουκαλοπρίδης συσχετιζόταν με την κάθαρση της κρεατινίνης, αλλά η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο ή η φυλή δεν είχαν καμία επίδραση.

Ηλικιωμένα άτομα

Έπειτα από τη χορήγηση της δόσης του 1 mg άπαξ ημερησίως, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η περιοχή κάτω από την καμπύλη της προουκαλοπρίδης σε ηλικιωμένα άτομα ήταν 26% έως 28% υψηλότερες από ότι στους νεαρούς ενήλικες. Η επίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί σε μειωμένη νεφρική λειτουργία στα ηλικιωμένα άτομα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της προουκαλοπρίδης έπειτα από εφάπαξ δόση των 2 mg ήταν κατά μέσο όρο 25% και 51% υψηλότερες σε άτομα με ήπια (Cl_{CR} 50-79 ml/min) και μέτρια (Cl_{CR} 25-49 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία,

αντιστοίχως. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν 2,3 φορές υψηλότερες από τα επίπεδα των υγιών ατόμων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μη νεφρική απομάκρυνση συντελεί στο 35% περίπου της συνολικής απομάκρυνσης. Σε μια μικρή μελέτη φαρμακοκινητικής, η C_{max} και AUC της προουκαλοπρίδης ήταν, κατά μέσο όρο, 10-20% υψηλότερες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Μια εκτεταμένη σειρά μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, με ειδική έμφαση στις καρδιαγγειακές παραμέτρους, δεν έδειξε σχετικές αλλαγές στην αιμοδυναμική και τις παραμέτρους (QTc) που προκύπτουν από το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), με εξαίρεση τη μέτρια αύξηση στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση που παρατηρήθηκαν σε αναισθητοποιημένους χοίρους έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση και μια αύξηση στην αρτηριακή πίεση σε μη αναισθητοποιημένους σκύλους έπειτα από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση, η οποία δεν παρατηρήθηκε ούτε στους αναισθητοποιημένους σκύλους ούτε έπειτα από τη χορήγηση από του στόματος σε σκύλους που έφθασαν παρεμφερή επίπεδα πλάσματος. Μια μελέτη υποδόριας τοξικότητας σε νεογνική/νεαρή ηλικία που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους ηλικίας 7-55 ημερών κατέληξε σε επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) των 10mg/kg/ημέρα. Οι αναλογίες έκθεσης AUC_{0-24h} στο NOAEL έναντι ανθρώπινων παιδιών (που έλαβαν δόση περίπου 0,04 mg/kg ημερησίως) κυμάνθηκε μεταξύ 21 και 71 παρέχοντας επαρκή περιθώρια ασφαλείας για την κλινική δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη
Μονοϋδρική λακτόζη
Τριακετίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία τύπου blister, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες συσκευασίες τύπου blister μονάδας δόσης αλουμινίου/αλουμινίου (με ημερολογιακή ένδειξη) που περιέχουν 7 δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ή 84 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Οκτωβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Ιούνιος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Janssen Cilag S.P.A.
Via C. Janssen
I-04100 Borgo San Michele (Latina)
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα κατατίθεται ετησίως έως την ανανέωση.

Ενα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Resolor 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
προυκαλοπρίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg προουκαλοπρίδης (ως ηλεκτρικό άλας)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
14 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
84 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία τύπου blister, για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Resolor 1 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Resolor 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
προυκαλοπρίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg προουκαλοπρίδης (ως ηλεκτρικό άλας)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. το φύλλο οδηγιών.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
14 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
84 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία τύπου blister, για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Resolor 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Resolor 1 mg δισκία
προκαλοπρίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ Τρι Τετ Πέμ Παρ Σάβ Κυρ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Resolor 2 mg δισκία
προκαλοπρίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot:

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ Τρι Τετ Πέμ Παρ Σάβ Κυρ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Resolor 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Resolor 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
προυκαλοπρίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Resolor και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Resolor
3. Πώς να πάρετε το Resolor
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Resolor
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Resolor και ποια είναι η χρήση του

Το Resolor περιέχει τη δραστική ουσία προυκαλοπρίδη.

Το Resolor ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων τα οποία διεγείρουν την εντερική κινητικότητα (προκινητικά του γαστρεντερικού). Επιδρά στο μυϊκό τοίχωμα του εντέρου, συμβάλλοντας στην αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του. Το Resolor χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας δυσκοιλιότητας σε ενήλικες στους οποίους τα υπακτικά φάρμακα δεν έχουν επαρκώς αποτελεσματική δράση.

Όχι για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Resolor

Μην πάρετε το Resolor:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην προυκαλοπρίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση,
- σε περίπτωση που πάσχετε από διάτρηση ή απόφραξη του εντερικού τοιχώματος, σοβαρή φλεγμονή του εντερικού σωλήνα, όπως είναι η νόσος του Crohn, ελκώδη κολίτιδα ή τοξικό megacolon/μεγαορθό.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Resolor.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Resolor και ενημερώστε το γιατρό σας εάν:

- πάσχετε από σοβαρή νεφροπάθεια
- πάσχετε από σοβαρή ηπατοπάθεια
- επί του παρόντος τελείτε υπό ιατρική παρακολούθηση λόγω σοβαρού ιατρικού προβλήματος, όπως πνευμονοπάθεια ή καρδιοπάθεια, προβλήματα του νευρικού συστήματος ή της ψυχικής υγείας, καρκίνο, AIDS ή ορμονική διαταραχή.

Σε περίπτωση έντονης διάρροιας, ενδέχεται το αντισυλληπτικό χάπι να μην έχει επαρκώς αποτελεσματική δράση και, επομένως, συνιστάται η χρήση πρόσθετης μεθόδου αντισύλληψης. Διαβάστε τις οδηγίες χρήσης στο φύλλο οδηγιών του αντισυλληπτικού χαπιού που παίρνετε.

Άλλα φάρμακα και Resolor

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Resolor με τροφές και ποτά

Το Resolor μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφές και ποτά, οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας.

Κύηση και θηλασμός

Το Resolor δεν συνιστάται για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Χρησιμοποιείστε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης ενώ παίρνετε το Resolor, για την πρόληψη της κύησης.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Resolor.

Κατά το θηλασμό, η προουκαλοπρίδη μπορεί να εισέλθει στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Resolor. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με αυτό το θέμα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Resolor είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Εντούτοις, ορισμένες φορές το Resolor ενδέχεται να προκαλέσει ζάλη και κόπωση, ιδίως την πρώτη ημέρα της αγωγής, γεγονός το οποίο ενδέχεται να επηρεάσει την οδήγηση και το χειρισμό μηχανών.

Το Resolor περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Resolor

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Πάρτε το Resolor καθημερινά για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Ο γιατρός ίσως θέλει να επανεκτιμήσει την κατάσταση της υγείας σας, καθώς και το όφελος της συνεχούς αγωγής μετά από τις πρώτες 4 εβδομάδες και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Η συνήθης δόση του Resolor για τους περισσότερους ασθενείς είναι ένα δισκίο των 2 mg μια φορά την ημέρα.

Εάν είστε άνω των 65 ετών ή υποφέρετε από σοβαρή πάθηση του ήπατος, η αρχική δόση είναι ένα δισκίο του 1 mg μία φορά την ημέρα, την οποία ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει στα 2 mg μία φορά την ημέρα, εάν είναι απαραίτητο.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συστήσει χαμηλότερη δόση του ενός δισκίου του 1 mg ημερησίως εάν πάσχετε από σοβαρή νεφροπάθεια.

Η λήψη μεγαλύτερης δόσης από τη συνιστώμενη δεν βελτιώνει την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Το Resolor προορίζεται μόνο για ενήλικες και δεν θα πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Resolor από την κανονική

Είναι σημαντικό να τηρείτε τη δόση η οποία αναγράφεται στη συνταγή που σας χορηγεί ο γιατρός σας. Εάν πήρατε μεγαλύτερη δόση Resolor από την κανονική, είναι πιθανό να εκδηλώσετε διάρροια, πονοκέφαλο και/ή ναυτία. Σε περίπτωση διάρροιας, φροντίστε να πίνετε επαρκείς ποσότητες νερού.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Resolor

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Απλά πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Resolor

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Resolor, ενδέχεται να επανέλθουν τα συμπτώματα δυσκοιλιότητας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κυρίως στην έναρξη της αγωγής και εξαφανίζονται συνήθως μέσα σε λίγες ημέρες κατόπιν συνεχούς αγωγής.

Αναφέρθηκαν πολύ συχνά οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους): πονοκέφαλος, αίσθημα ναυτίας, διάρροια και κοιλιακός πόνος.

Αναφέρθηκαν συχνά οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους): μειωμένη όρεξη, ζάλη, έμετος, δυσχερής πέψη (δυσπεψία), τυμπανισμός, μη φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, κόπωση.

Παρατηρήθηκαν επίσης οι εξής όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους): τρόμος, αίσθημα παλμών, αιμορραγία του ορθού, αυξημένη συχνότητα ούρησης (συχνουρία), πυρετός και αίσθημα αδιαθεσίας. Σε περίπτωση εκδήλωσης αισθήματος παλμών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Resolor

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία τύπου blister και στο κουτί μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία τύπου blister, για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Resolor

Η δραστική ουσία είναι η προουκαλοπρίδη.

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Resolor του 1 mg περιέχει 1 mg προουκαλοπρίδης (ως ηλεκτρικό άλας).

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Resolor των 2 mg περιέχει 2 mg προουκαλοπρίδης (ως ηλεκτρικό άλας).

Τα άλλα συστατικά είναι:

Μονοϋδρική λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κolloειδές διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, τριακετίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη. Το δισκίο των 2 mg περιέχει επίσης ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132).

Εμφάνιση του Resolor και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Resolor του 1 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλά δισκία και φέρουν την ένδειξη «PRU 1» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Resolor των 2 mg είναι ροζ, στρογγυλά δισκία και φέρουν την ένδειξη «PRU 2» στη μία πλευρά.

Το Resolor κυκλοφορεί σε διάτρητες συσκευασίες τύπου blister μονάδας δόσης αλουμινίου/αλουμινίου (με ημερολογιακή σήμανση) που περιέχουν 7 δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 7x1, 14x1, 28x1 ή 84x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Ιρλανδία

Τηλ.: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Παραγωγός

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Βέλγιο

Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen

I-04100 Borgo San Michele (Latina)

Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.