

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESOLOR 1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 1 mg prukalopride karşılık gelen prukaloprid süksinat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 150 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "PRU 1" baskılı beyaz ila hafif grimsi beyaz arası, yuvarlak bikonveks tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RESOLOR, laksatiflerin yeterli etki sağlamakta başarısız olduğu yetişkinlerde kronik kabızlığın semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler: :Günde bir defa 2 mg.

Prukalopridin spesifik etki modu (itici hareketin uyarılması) nedeniyle, günlük 2 mg'lık dozun aşılmasının etkililiği artırması beklenmemektedir.

Günde bir defa prukaloprid alımı, 4 haftalık tedavi sonrasında etkili olmazsa, hasta yeniden muayene edilmeli ve tedaviye devam edilmesinin faydası yeniden değerlendirilmelidir.

Prukalopridin etkililiği, 3 aya kadar çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda belirlenmiştir. Üç aydan daha fazla etkililik, plasebo-kontrollü çalışmalarda belirlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1). Uzun süreli tedavi durumunda, düzenli aralıklarla fayda yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

RESOLOR film kaplı tablet oral kullanım içindir ve günün herhangi bir zamanında tok veya aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz (GFR < 30 ml/dk/1,73 m²) günde bir defa 1 mg'dır (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2). Hafif ila orta düzey böbrek fonksiyon bozukluğu olan

hastalarda doz ayarına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda tedaviye günde 1 mg ile başlanır. Eğer etkililiğin artırılması gerekiyor ise ve hasta 1 mg'ı iyi tolere etmişse doz 2 mg'a çıkarılabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2). Hafif ila orta düzey karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

RESOLOR, çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon (>65 yaş):

Günde bir defa bir adet 1 mg tablet ile başlanır (bkz. bölüm 5.2); gerekirse doz günde bir defa 2 mg'a çıkarılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,
- Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği,
- Bağırsak duvarının yapısal veya işlevsel bozukluğu nedeniyle intestinal perforasyon veya obstrüksiyon, obstrüktif ileus, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi bağırsak kanalındaki şiddetli inflamatuvar durumlar ve toksik megakolon/megarektum.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yoluyla atılma, prukalopridin ana eliminasyon yoludur (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda 1 mg'lık doz önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda veriler sınırlı olduğundan, bu hastalarda RESOLOR reçete edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Kontrollü klinik çalışmalarda, şiddetli ve klinik olarak stabil olmayan eşzamanlı hastalığı (örn. kardiyovasküler veya akciğer hastalığı, nörolojik veya psikiyatrik bozukluklar, kanser veya AIDS ve diğer endokrin bozukluklar) olan hastalarda RESOLOR'un güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Bu koşullara sahip hastalara RESOLOR reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. RESOLOR, özellikle aritmi veya iskemik kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Şiddetli ishal vakalarında, oral kontraseptiflerin etkililiği azalabilir, olası bir oral kontrasepsiyon başarısızlığını önlemek için ilave bir kontraseptif yönteminin kullanılması önerilmektedir (oral kontraseptif reçete etme bilgilerine bakın).

Tabletler laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp-laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Prukaloprid farmakolojik etkileşim potansiyeli düşük bir ilaçtır. Yaygın olarak idrar ile değişmeden atılır (dozun yaklaşık %60'ı) ve *in vitro* metabolizması çok yavaştır.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yürütülen *in vitro* çalışmalarda, prukaloprid ilgili terapötik konsantrasyonlarda spesifik CYP450 aktivitesini inhibe etmemiştir.

Prukaloprid, P-glikoprotein (P-gp) için zayıf bir substrat olsa da, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda bir P-gp inhibitörü değildir.

Prukalopridinin diğer ilaçların farmakokinetikleri üzerindeki etkileri Prukaloprid ile eşzamanlı tedavi sırasında eritromisinin plazma konsantrasyonlarında %30'luk bir artış bulunmuştur. Bu etkileşimin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Prukalopridin, varfarin, digoksin, alkol, paroksetin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetik özellikleri üzerinde klinik olarak anlamlı hiçbir etkisi yoktur.

Diğer ilaçların prukalopridin farmakokinetiği üzerindeki etkileri CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü bir inhibitörü olan ketokonazol (200 mg günde iki kere), prukalopride sistemik maruz kalımı yaklaşık %40 artırmıştır. Bu etki klinik olarak önemli olmayacak kadar küçüktür. Ketokonazol ile gözlenene benzer büyüklükte etkileşimler verapamil, siklosporin A ve kinidin gibi diğer güçlü P-gp inhibitörleriyle de ortaya çıkabilir.

Probenesid, simetidin, eritromisin ve paroksetinin terapötik dozları prukalopridin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar prukalopridle tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Şiddetli ishal vakalarında oral kontraseptiflerin etkililiği azalabilir, olası bir kontrasepsiyon başarısızlığını önlemek için ilave bir kontraseptif yöntemin kullanımı önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında prukaloprid ile deneyim sınırlıdır. Diğer risk faktörlerinin varlığında

prukaloprid ile ilişki bilinmemesine karşın klinik çalışmalar sırasında spontan düşük vakaları gözlenmiştir.

Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyo / fetüs gelişimi, doğum veya doğum sonrası gelişimle ilgili herhangi bir doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebelik sırasında RESOLOR kullanımını önerilmez.

Laktasyon dönemi

Prukaloiprid anne sütüyle atılır. Ancak, RESOLOR'un terapötik dozlarında anne sütüyle beslenen yeni doğanlar/bebeklerde hiçbir etki beklenmemektedir. İnsanlara ilişkin veriler bulunmadığından, emzirme döneminde RESOLOR kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları, erkek veya kadın fertilitesi üzerine hiçbir etki olmadığını göstermektedir.

4.7. Araç veya makine kullanımı üzerindeki etkiler

Klinik çalışmalarda, özellikle tedavinin ilk gününde, baş dönmesi ve bitkinlik gözleendiğinden, RESOLOR'un araç veya makine kullanımı üzerinde minör etkisi olabilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

RESOLOR, 17 çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmaların entegre analizinde kronik kabızlık geçiren yaklaşık 3,300 hastaya oral yolla verilmiştir. Bu hastalardan 1,500'den fazlası günlük önerilen 2 mg dozunda RESOLOR alırken, yaklaşık 1,360 hasta günde 4 mg prukaloiprid ile tedavi edilmiştir. RESOLOR 2 mg kullanımı ile ilişkili en sık bildirilen advers reaksiyonlar, baş ağrısı (%17,8) ve gastrointestinal semptomlardır (karın ağrısı (%13,7), mide bulantısı (%13,7) ve ishal (%12,0)). Advers reaksiyonlar temelde tedavinin başlangıcında görülmekte ve tedavinin devamında genellikle birkaç gün içinde kaybolmaktadır. Başka advers reaksiyonlar zaman zaman bildirilmiştir. Advers olayların çoğu hafif ila orta şiddettedir.

Advers reaksiyonların listesi

2 mg'lık önerilen dozda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) durumlarına karşılık gelen sıklıklarla aşağıdaki advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında sunulmuştur. Sıklıklar, 17 çift-kör, plasebo-kontrollü klinik çalışmaların entegre analizine dayanarak hesaplanmıştır.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştah azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik hali

Yaygın olmayan: Titremeler

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Çarpıntılar

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Mide bulantısı, ishal, karın ağrısı

Yaygın: Kusma, dispepsi, flatulans, anormal bağırsak sesleri

Yaygın olmayan: Rektal kanama

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Pollakiüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Ateş, kırıklık

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Tedavinin ilk gününden sonra, RESOLOR tedavisi sırasında hala daha sık ancak daha az belirgin şekilde (görülme sıklıkları bakımından RESOLOR ile plasebo arasındaki fark sırasıyla %1,3 ile 3,4 arasındadır) görülen mide bulantısı ve ishal hariç, en yaygın advers reaksiyonlar plasebo verildiğinde olduğu gibi RESOLOR tedavisi sırasında benzer sıklıklarla (görülme sıklıkları bakımından prukaloprid ile plasebo arasındaki fark %1'den az) bildirilmiştir.

Çarpıntı, plasebo alan hastaların %0,7'sinde, 1 mg prukaloprid alan hastaların %0,9'unda, 2 mg prukaloprid alan hastaların %0,9'unda ve 4 mg prukaloprid alan hastaların %1,9'unda rapor edilmiştir. Hastaların çoğu prukaloprid kullanmaya devam etmiştir. Herhangi bir yeni semptomda olduğu gibi, hastalar yeni başlayan çarpıntılar için hekimleriyle görüşmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, prukaloprid ile tedavi günde bir defa 20 mg'a kadar yukarı doğru titre edilerek arttırılan doz planında (önerilen terapötik dozun 10 katı) verildiğinde iyi tolere edilmiştir. Aşırı doz, prukalopridinin bilinen farmakodinamik

etkilerinin aşırı artmasından kaynaklanan semptomlara yol açabilir ve bu semptomlar baş ağrısı, mide bulantısı ve ishali içermektedir.

Önerilen tedavi

RESOLOR aşırı dozu için spesifik bir tedavi yoktur.

Aşırı doz durumu oluştuğunda, hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerektiğinde destekleyici önlemler alınmalıdır. İshal veya kusma nedeniyle aşırı sıvı kaybı, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini gerektirebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Konstipasyonda kullanılan diğer ilaçlar

ATC kodu: A06AX05

Etki mekanizması

Prukaloпрid, gastrointestinal prokinetik aktivitelere sahip bir dihidrobenzofurankarboksamiddir. Prukaloпрid, prokinetik etkilerini açıklayabilecek seçici, yüksek afiniteli serotonin (5-HT₄) reseptör agonistidir. Diğer reseptörler için afinitesi *in vitro* olarak, yalnızca 5-HT₄ reseptör afinitesini en az 150 kat aşan konsantrasyonlarda saptanmıştır. Sıçanlarda *in vivo* 5 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda prukaloпрid (klinik maruz kalmanın 30-70 katı ve üzeri), D2 reseptöründe antagonistik etkiden kaynaklanan hiperprolaktinemiği indüklemiştir.

Köpeklerde prukaloпрid, serotonin 5-HT₄ reseptörünün uyarımı yoluyla kolon hareketlilik kalıplarını değiştirmektedir: proksimal kolon hareketliliğini (motilitesini) uyarır, gastroduodenal hareketliliği artırır ve gecikmiş mide boşalmasını hızlandırır. Ayrıca, prukaloпрid büyük ilerleyici kasılmaları indükler. Bunlar insanlarda kolonik kütle hareketlerine eşdeğerdir ve ana itici defekasyon gücünü sağlamaktadır. Köpeklerde, gastrointestinal kanalda gözlenen bu etkiler selektif 5-HT₄ reseptör antagonistleriyle blokaja duyarlı olup gözlenen etkilerin 5-HT₄ reseptörlerindeki seçici etki aracılığıyla sergilendiğini göstermektedir.

Prukaloпрidin bu farmakodinamik etkileri, kronik kabızlığı olan insanlarda kolonik yüksek amplitüdü yayılan kasılmaların (HAPC'ler, ayrıca hareket eden güçlü kasılmalar olarak bilinir) sayısı ile belirlendiği gibi prukaloпрid 2 mg ve ozmotik laksatifin kolon hareketliliği üzerindeki etkisini inceleyen açık etiketli, randomize, çapraz, okuyucu-körlü çalışmada manometri kullanılarak doğrulanmıştır. Ozmotik etkiyle işlev gösteren kabızlık tedavisi ile karşılaştırıldığında prukaloпрid ile prokinetik stimülasyon, araştırma amaçlı ürünün alımından sonra ilk 12 saat sırasında HPAC sayısı ile ölçüldüğü şekilde kolon hareketliliğini artırmıştır. Diğer laksatiflerle karşılaştırıldığında bu etki mekanizmasının klinik önemi ve faydası incelenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Yetişkin popülasyon

Prukaloпрid'in etkililiği, kronik kabızlık geçiren hastalarda çok merkezli, randomize, çift-kör, 12 haftalık plasebo-kontrollü üç çalışmada belirlenmiştir (prukaloпрid n=1279, 1124 kadın ve 155 erkek). Bu üç çalışmanın her birinde çalışılan prukaloпрid dozları günde bir defa 2 mg ve 4 mg'ı içermiştir. Birincil etkililik son noktası, 12 haftalık tedavi dönemi boyunca haftada ortalama üç veya daha fazla spontan, tam bağırsak hareketi (SCBM) olarak tanımlanan bağırsak hareketi normalizasyonuna erişen hasta yüzdeleridir (%).

Önerilen 2 mg prukaloпрid ile tedavi edilen (n=458), laksatiflerin yeterli etki sağlamakta başarısız olduğu ve hafta başına ortalama ≥ 3 SCBM'ye erişen kadın hastaların oranı % 31,0 (4. hafta) iken % 24,7 (12. hafta) ve plasebo alanlarda % 8,6 (4. hafta) ve % 9,2 (12. hafta) olmuştur. En önemli ikincil etkililik son noktası olan, haftada ≥ 1 SCBM'lik klinik olarak anlamlı iyileşmeye plasebo hastalarının % 21,7'sinde (4. hafta) ve % 22,6'sında (12. hafta), 2 mg prukaloпрid ile tedavi edilen hastalarinsa % 51,0'inde (4. hafta) ve % 44,2'sinde (12. hafta) erişilmiştir.

RESOLOR'un spontan bağırsak hareketleri (SBM) üzerindeki etkisinin ayrıca, 12 haftalık tedavi süresince haftada ≥ 1 SBM'lik artış yaşayan hasta bölümü için plasebodan istatistiksel olarak üstün olduğu kanıtlanmıştır. 12. haftada, plasebo alan hastaların %37,0'una karşı, 2 mg prukaloпрid ile tedavi edilen hastaların %68,3'ü haftada ≥ 1 SBM'lik ortalama artış yaşamıştır (plaseboya karşı p<0.001).

Her üç çalışmada, prukaloпрid ile tedavi aynı zamanda 4. haftada ve 12. haftada belirlenen karın (şişkinlik, rahatsızlık, ağrı ve kramplar), dışkı (tamamlanmamış bağırsak hareketleri, yanlış alarm, gerilme, çok sert, çok küçük) ve rektal semptomlar (ağrılı bağırsak hareketleri, yanma, kanama/yırtılma) dahil valide edilmiş ve hastalığa özgü bir semptom ölçümleri kümesinde (PAC-SYM) anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır. 4. haftada, PAC-SYM karın, dışkı ve rektal semptom alt ölçeklerindeki başlangıç düzeyine karşı ≥ 1 gelişime sahip hastaların oranı, prukaloпрid 2 mg ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %41,3, %41,6 ve %31,3 iken, plasebo kullanan hastalarda %26,9, %24,4 ve %22,9'du. 12. haftada da benzer sonuçlar gözlenmiş olup, değerler 2 mg RESOLOR hastalarında sırasıyla %43,4, %42,9 ve %31,7 iken plasebo hastalarında %26,9, %27,2 ve %23,4'tü (plaseboya karşı p<0.001).

Hem 4. hafta hem de 12. hafta değerlendirme zaman noktalarında tedavi ve bağırsak alışkanlıklarından tatmin derecesi, fiziksel ve psikososyal rahatsızlıkla endişeler ve kaygılar gibi bir dizi Yaşam Kalitesi ölçümü üzerine anlamlı bir fayda gözlenmiştir. 4. haftada, Hasta Kabızlık Değerlendirmesi-Yaşam Kalitesi memnuniyeti alt ölçeğindeki (PAC-QOL) başlangıç düzeyine karşı ≥ 1 gelişime sahip hastaların oranı, RESOLOR 2 mg ile tedavi edilen hastalarda %47,7 iken, plasebo kullanan hastalarda %20,2'ydı. 12. haftada da benzer sonuçlar gözlenmiş olup, değerler 2 mg RESOLOR hastalarında %46,9 iken plasebo hastalarında %19,0'dı (plaseboya karşı p<0.001).

Ayrıca, kronik kabızlığı olan erkek hastalarda RESOLOR'un etkililik, güvenilirlik ve tolerabilitesi, 12 haftalık, çok merkezli, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü bir çalışmada (N=370) değerlendirilmiştir. Çalışmanın primer son noktası karşılanmıştır: 12 haftalık çift-kör

tedavi süresince, plasebo tedavi grubundaki gönüllülerde (%17,7) ($p < 0.0001$) karşılaştırıldığında, RESOLOR grubundaki istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek gönüllü yüzdesi (%37,9) haftalık ≥ 3 SCBM'lik ortalamaya sahiptir. RESOLOR'un güvenilirlik profili, kadın hastalarda görülen profille tutarlıdır.

Uzun süreli çalışma

RESOLOR'un kronik kabızlığı olan hastalardaki (≥ 18 yaş veya üzeri) etkililik ve güvenliliği, 24 haftalık, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada ($N=361$) değerlendirilmiştir. Haftada ortalama ≥ 3 Spontan Tam Bağırsak Hareketi (SCBM) sıklığına sahip hastaların (yanıt verenler) oranı, 24 haftalık çift-kör tedavi fazı süresince, RESOLOR (%25,1) ve plasebo (%20,7) tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.367$). Tedavi grupları arasında ortalama haftalık ≥ 3 SCBM sıklığındaki fark, 1-12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı değildi ve bu, yetişkin hastalarda zaman noktasında etkililik gösteren 5 diğer çok merkezli, randomize, çift-kör, 12 haftalık plasebo-kontrol çalışmayla tutarlı değildir. Çalışma bu nedenle etkililik açısından sonuçsuz kabul edilmektedir. Ancak diğer çift-kör, plasebo-kontrollü, 12 haftalık çalışmaları kapsayan verilerin geneli RESOLOR'un etkililiğini desteklemektedir. 24 haftalık bu çalışmada prukaloprid güvenilirlik profili, 12 haftalık çalışmalarda görülen profille tutarlıdır.

Prukalopridin rebound fenomenine neden olmadığı veya bağımlılığa yol açmadığı gösterilmiştir.

TQT çalışması

Terapötik (2 mg) ve supratherapötik dozlarda (10 mg) prukalopridin QT aralığı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla kapsamlı bir QT çalışması gerçekleştirilmiş ve plasebo ve pozitif kontrolün etkileriyle karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, ortalama QT ölçümleri ve aykırı değer analizine dayanarak her iki dozda da prukaloprid ve plasebo arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu da, plasebo-kontrollü iki QT çalışmasının sonuçlarını doğrulamıştır. Çift kör klinik çalışmalarda, QT ile ilgili advers olay ve ventriküler aritmi insidansı düşük olup plaseboyla benzerdir.

Pediyatrik popülasyon

RESOLOR'un fonksiyonel kabızlığı olan pediyatrik hastalarda (6 ay ila 18 yaş) etkililik ve güvenliliği, 8 haftalık, çift-kör, plasebo-kontrollü bir deneyde ($N = 213$) ve ardından 24 haftaya kadar süren 16 haftalık açık etiketli, karşılaştırıcı-kontrollü (Polietilen glikol 4000) çalışmada ($N = 197$) değerlendirilmiştir. Uygulanan başlangıç dozu, oral RESOLOR veya uygun plasebo çözeltisi olarak ≤ 50 kg ağırlığındaki çocuklar için 0,02 ila 0,06 mg/kg/gün (günlük maksimum 2 mg'a kadar) titre edilen 0,04 mg/kg/gün dozuydu. > 50 kg ağırlığındaki çocuklar, 2 mg/gün RESOLOR tablet veya uygun plasebo almıştır.

Tedavi yanıtı, haftada ortalama ≥ 3 spontan bağırsak hareketi (SBM) veya 2 haftada ortalama ≤ 1 dışkı inkontinans epizodu sayısına sahip olma olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonuçları, sırasıyla %17 ve %17,8 yanıt oranlarına sahip RESOLOR ve plasebo arasında etkililik

açısından bir fark göstermemiştir (P= 0,9002). RESOLOR genel olarak iyi tolere edilmiştir. En az 1 tedaviyle ortaya çıkan advers olaya (TEAE) sahip gönüllülerin insidansı, RESOLOR tedavisi grubu (%69,8) ve plasebo tedavisi grubu (%60,7) arasında benzerdi. Genel olarak RESOLOR'un çocuklardaki güvenlilik profili, yetişkinlerdekiyle aynıydı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Prukaloпрid hızla absorbe edilir; 2 mg'lık tek oral dozdan sonra 2-3 saat içinde C_{maks} değerine erişilir. Mutlak oral biyoyararlanım % 90'dan fazladır. Eşzamanlı gıda alımı, prukaloпрidin oral biyoyararlanımını etkilemez.

Dağılım:

Prukaloпрid yaygın bir şekilde dağılır ve 567 litrelik bir kararlı durum dağılıma hacmine (V_{dss}) sahiptir. Prukaloпрidin plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %30'dur.

Biyotransformasyon:

Metabolizma, prukaloпрidin ana eliminasyon yolu değildir. *In vitro*, insan karaciğerindeki metabolizma oldukça yavaştır ve yalnızca küçük miktarlarda metabolit bulunur. İnsanlarda radyoaktif-işaretli prukaloпрid ile yapılan bir oral doz çalışmasında, yedi metabolit küçük miktarlarda idrarda ve dışkıda geri kazanılmıştır. Salgıdaki kantitatif olarak en önemli metabolit olan R107504, idrar ve dışkıda dozun sırasıyla %3,2 ve %3,1'ini oluşturmuştur. İdrar ve dışkıda tanımlanan ve miktarı belirlenen diğer metabolitler, dozun %3'ünü oluşturan R084536 (N-dealkilasyon ile oluşur) ve hidroksilasyon (dozun %3'ü) ve N-oksidasyon (dozun %2'si) ürünleriydi. Değişmeyen etkin madde plazmada toplam radyoaktivitenin yaklaşık %92-94'ünü oluşturmuştur ve R107504, R084536 ve R104065 (O-demetilasyonla elde edilir) küçük plazma metabolitleri olarak tanımlanmıştır.

Eliminasyon:

Etkin maddenin büyük bir kısmı değişmeden atılır (uygulanan dozun %60-65'i idrarda ve yaklaşık %5'i dışkıda). Değişmeyen prukaloпрidin böbrekten atılması, pasif filtrasyon ve aktif salgılamayı içerir. Prukaloпрidin ortalama plazma klerensi 317 ml/dk'dır. Terminal yarılanma ömrü yaklaşık bir gündür. Kararlı duruma üç ila dört gün içinde erişilir. Günde tek doz 2 mg prukaloпрid tedavide kararlı durum plazma konsantrasyonları çukur-doruk değerleri sırasıyla 2,5 ve 7 ng/mL arasında değişir. Günde bir defa dozlamadan sonra birikim oranı 1,9 ila 2,3 arasında değişmiştir. Prukaloпрidin farmakokinetik özellikleri, terapötik doz aralığında ve üstünde dozla orantılıdır (20 mg'a kadar test edilmiştir). Günde bir defa prukaloпрid, uzun süreli tedavi sırasında zamandan bağımsız kinetik özellikler sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetik özellikleri:

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, görünür toplam prukaloпрid klerensinin, kreatinin klerensiyle ilişkili olduğunu ancak yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet veya ırkın etkili olmadığını göstermiştir.

Yaşlılar:

Günde bir defa 1 mg dozunun ardından, yaşlı hastalarda prukalopridin doruk plazma konsantrasyonları ve EAA (Eğri Altı Alan) değeri, genç yetişkinlere kıyasla %26 ve %28 daha yüksektir. Bu etki, yaşlılarda azalan böbrek fonksiyonuna atfedilebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, tek bir 2 mg dozun ardından prukalopridin plazma konsantrasyonları hafif (Cl_{CR} 50-79 ml/dk.) ve orta düzey (Cl_{CR} 25-49 ml/dk.) böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sırasıyla ortalama %25 ve %51 daha yüksek olmuştur. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/dk.) olan hastalarda, plazma konsantrasyonları sağlıklı gönüllülerdeki düzeylerin 2,3 katıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Böbrek dışı eliminasyon toplam eliminasyonun yaklaşık %35'ini oluşturur. Küçük bir farmakokinetik çalışmada, prukalopridin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı olan bireylere oranla %10-20 daha fazladır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı veriler; güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişime karşı toksisite gibi konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir tehlike sergilememektedir. Kardiyovasküler parametreler üzerinde özel öneme sahip kapsamlı bir dizi güvenilirlik farmakoloji çalışmaları, hemodinamik ve EKG türevli parametrelerde (QTc) IV uygulanan anestezi altındaki domuzlarda kalp hızı ve kan basıncında orta düzeyde artış ve IV bolus uygulanan bilinci yerinde köpeklerde kan basıncında artış göstermiş olup, bu artış anestezi altındaki köpeklerde ve oral uygulamadan sonra benzer plazma düzeylerine ulaşan köpeklerde görülmemiştir, bunun dışında ilgili başka bir değişiklik görülmemiştir. 7-55 günlük sıçanlarda gerçekleştirilen subkütan neonatal/jüvenil toksisite çalışması, 10 mg/kg/günlük NOAEL vermiştir. Çocuklara karşı (günlük yaklaşık 0.04 mg/kg olarak doz alan) NOAEL'deki EAA_{0-24sa} maruz kalma oranları 21 ile 71 arasında değişmiş olup, klinik doza yönelik yeterli güvenilirlik sınırları sağlamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat

Mikrokristalimsi selüloz

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Kaplama

Hipromelloz

Laktoz monohidrat

Triasetin

Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 3000

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Neme karşı korumak için orijinal blisteri içinde saklayın.
30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

7 tablet içeren alüminyum/alüminyum gözenekli birim doz blister. Her bir paket 14 veya 28 adet film kaplı tablet içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti., Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak
Keçeli Plaza No:13 Kavacık, Beykoz-İstanbul
Tel: 0 216 538 20 00
Faks: 0 216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

135/48

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ