МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001413-280217
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Резолор (Resolor®)

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-001413

Торговое наименование: Резолор

Международное непатентованное наименование: прукалоприд

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг:

Действующее вещество: прукалоприда сукцинат 1,321 мг в пересчете на 1 мг прукалоприда.

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: лактозы моногидрат - 149,969 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 27,00 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,36 мг, магния стеарат - 1,35 мг, пленочное покрытие белое 1 - 6,00 мг.

Состав пленочного покрытия белого 1 в процентах по массе:

Гипромеллоза 6 сР – 40 %, титана диоксид – 24 %, макрогол 3000 – 8 %, триацетин – 6 %, лактозы моногидрат – 22 %.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг:

Активный компонент: прукалоприда сукцинат 2,642 мг в пересчете на 2 мг прукалоприда.

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки: лактозы моногидрат - 165,458 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 30,00 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,40 мг, магния стеарат -1,50 мг, пленочное покрытие розовое 7,00 мг.

Состав пленочного покрытия розового в процентах по массе::

Гипромеллоза 6 сР – 40 %, краситель железа оксид красный (Е172) – 0,09 %, титана диоксид – 23,88 %, макрогол 3000 – 8 %, триацетин – 6 %, лактозы моногидрат – 22 %, индигокармин (Е132) – 0,02 %, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0,01 %.

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На одной стороне – гравировка «PRU 1». На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На одной стороне – гравировка «PRU 2». На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: серотониновых рецепторов стимулятор

Код АТХ: A03AE04

Фармакологическое действие:

Механизм действия

Прукалоприд – это дигидробензофуранкарбоксамид, усиливающий моторику кишечника. Прукалоприд является селективным высокоаффинным агонистом $5HT_4$ - серотониновых рецепторов, что, скорее всего, объясняет его действие на моторику кишечника. Связывание с другими типами рецепторов *in vitro* наблюдалось только при концентрациях вещества, превышающих его сродство к HT_4 - рецепторам по крайней мере в 150 раз.

Фармакокинетика

Всасывание:

Прукалоприд быстро всасывается; после однократного перорального приема дозы 2 мг максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 2 – 3 ч. Абсолютная биодоступность после перорального приема превышает 90 %. Прием препарата во время еды не влияет на биодоступность.

Распределение:

Прукалоприд распределяется по всему организму, объем распределения в равновесном состоянии (Vd_{ss}) составляет 567 л. Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 30 %.

Метаболизм:

Метаболизм препарата в печени человека *in vitro* протекает очень медленно, и образуется лишь небольшое количество метаболитов. После перорального приема человеком ^{14}C-меченного прукалоприда в моче и кале в небольшом количестве обнаруживаются 8

метаболитов. Основной метаболит (R107504, образующийся путем О-деметилирования прукалоприда и окисления образующегося спирта до карбоксикислоты) составляет менее 4 % введенной дозы препарата. Как показали исследования с радиоактивной меткой, около 85 % препарата остается в неизмененном виде; метаболит R107504 присутствует в плазме в небольшом количестве.

Выведение:

Большая часть перорально принятой дозы активного компонента выводится в неизмененном виде (примерно 60 % почками и по крайней мере 6 % с калом). Выведение неизмененного прукалоприда почками включает пассивную фильтрацию и активную секрецию. Клиренс прукалоприда из плазмы крови составляет в среднем 317 мл/мин, конечный период полувыведения – примерно 1 день. Равновесное состояние достигается через 3 – 4 дня приема препарата, причем при приеме прукалоприда в дозе 2 мг 1 раз в день минимальная и максимальная концентрации в плазме крови в равновесном состоянии составляют 2,5 и 7 нг/мл соответственно. При приеме 1 раз в день коэффициент k препарата колеблется от 1,9 до 2,3. Фармакокинетика прукалоприда линейно зависит от дозы в диапазоне до 20 мг/сут. При длительном приеме препарата 1 раз в день его фармакокинетика не зависит от длительности приема.

Особые категории больных:

Популяционная фармакокинетика

Популяционный анализ фармакокинетики показал, что общий клиренс прукалоприда коррелирует с клиренсом креатинина и не зависит от возраста, веса тела, пола или расы пациентов.

Пожилые больные

При приеме препарата пожилыми пациентами в дозе 1 мг 1 раз в день максимальная концентрация прукалоприда в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) были на 26 % и 28 % соответственно больше, чем у молодых пациентов. Это различие может быть связано с ослаблением функции почек у пожилых людей.

Нарушение функции почек

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, у больных со слабым (клиренс креатинина 50-79 мл/мин) и умеренно выраженным (КК 25-49 мл/мин) нарушением функции почек концентрация прукалоприда в плазме крови после однократного приема в дозе 2 мг была повышена на 25 % и 51 % соответственно. У больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 24 мл/мин) концентрация прукалоприда в плазме крови была в 2,3 раза выше, чем у здоровых людей.

Нарушение функции печени

Около 35 % прукалоприда выводится экстраренально, поэтому нарушение функции печени вряд ли клинически значимо изменит фармакокинетику препарата.

Дети

После однократного перорального приема прукалоприда в дозе 0,03 мг/кг детьми в возрасте 4 – 12 лет максимальная концентрация (C_{max}) препарата была такой же, как после приема препарата взрослыми в дозе 2 мг, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) несвязанной фракции препарата была на 30 – 40 % меньше, чем у взрослых, и не зависела от возраста детей. Средний период полувыведения препарата в терминальной фазе составляет у детей примерно 19 ч (диапазон 11,6 – 26,8 ч).

Показания к применению

Резолор предназначен для симптоматической терапии хронического запора у женщин, у которых слабительные средства не обеспечили достаточного эффекта в устранении симптомов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному компоненту или любому вспомогательному веществу.
- Нарушение функции почек, требующее проведения диализа.
- Перфорация или обструкция кишечника вследствие анатомических или функциональных нарушений стенки кишечника, механическая кишечная непроходимость, тяжелое воспаление кишечника, например, болезнь Крона, язвенный колит и токсический мегаколон/мегаректум.
- Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Применение препарата у больных с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (заболеваниями печени, легких, сердечно-сосудистыми, неврологическими, эндокринными заболеваниями, психическими расстройствами, онкологическими заболеваниями, СПИДом) не изучалось. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Резолор больным с такими заболеваниями. В частности, следует с осторожностью применять препарат у больных с сердечной аритмией или ишемической болезнью сердца в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт применения прукалоприда во время беременности ограничен. В клинических исследованиях зарегистрированы случаи выкидыша, хотя, учитывая наличие других факторов риска, связь этих явлений с применением прукалоприда остается недоказанной. Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие потомства. Препарат Резолор не рекомендуется применять во время беременности. В период лечения прукалопридом женщины, способные к деторождению, должны использовать адекватные методы контрацепции.

Период грудного вскармливания

Прукалоприд выводится с грудным молоком, однако при применении в терапевтических дозах препарат вряд ли оказывает влияние на новорожденных/грудных детей. Из-за отсутствия данных о применении у кормящих матерей препарат не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, в любое время суток.

Взрослые: 2 мг 1 раз в день.

Пожилые (старше 65 лет): начинают с 1 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 2 мг 1 раз в день.

Дети и подростки: Резолор не рекомендуется применять у детей и подростков моложе 18 лет.

Больные с нарушением функции почек: при тяжелом нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин /1,73 $м^2$) доза составляет 1 мг 1 раз в день. Для больных со слабым и умеренно выраженным нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Больные с нарушением функции печени: при тяжелом нарушении функции печени (класс С по Чайлд-Пью) доза составляет 1 мг 1 раз в день. Для больных со слабым и умеренно выраженным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Из-за специфического механизма действия прукалоприда (стимуляция моторики кишечника) увеличение суточной дозы более 2 мг вряд ли приведет к усилению эффекта.

Если прием прукалоприда 1 раз в день в течение 4 недель не дает эффекта, следует повторно обследовать больного и определить целесообразность продолжения лечения.

Побочное действие

Самыми частыми нежелательными реакциями при применении препарата Резолор были головная боль и нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея), каждый из которых наблюдался примерно у 20% больных.

Нежелательные реакции развивались преимущественно в начале лечения и обычно исчезали через несколько дней, не требуя отмены лечения. Другие нежелательные реакции наблюдались эпизодически. Большинство неблагоприятных нежелательных реакций были слабой или средней степени тяжести.

При рекомендуемой дозе прукалоприда 2 мг в клинических исследованиях зарегистрированы следующие нежелательные реакции, частота которых обозначена как:

Очень часто (≥ 1/10)

Часто (≥ 1/100, < 1/10)

Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100)

Редко (≥ 1/10000, < 1/1000)

Очень редко (< 1/10000), включая единичные случаи.

Со стороны центральной нервной системы

Очень часто: головная боль;

Часто: головокружение;

Нечасто: тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: сердцебиение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея, боль в животе;

Часто: рвота, диспепсия, ректальное кровотечение, метеоризм, патологические кишечные шумы;

Нечасто: анорексия.

Со стороны мочеполовой системы

Часто: поллакиурия.

Общие

Часто: слабость;

Нечасто: лихорадка, плохое самочувствие.

Передозировка

Исследование с участием здоровых добровольцев показало, что прукалоприд хорошо переносится при повышении дозы до 20 мг 1 раз в день (в 10 раз больше рекомендуемой терапевтической дозы). Передозировка может привести к симптомам, обусловленным усилением известных побочных эффектов препарата, включая головную боль, тошноту и диарею. Специфического антидота для препарата Резолор не существует. В случае передозировки следует при необходимости проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Большая потеря жидкости в результате диареи или рвоты может потребовать коррекции нарушений электролитного баланса.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Данные *in vitro* свидетельствуют о слабой способности прукалоприда к взаимодействию, и в терапевтических концентрациях он вряд ли влияет на осуществляемый ферментами системы цитохрома метаболизм одновременно применяемых препаратов. Хотя прукалоприд может слабо связываться с Р-гликопротеином (Р-ГП), в клинически значимых концентрациях он не тормозит активности (Р-ГП).

Мощный ингибитор CYP3A4 и Р-гликопротеина кетоконазол в дозе 200 мг 2 раза в день увеличивал AUC (площадь под кривой "концентрация-время") прукалоприда примерно на 40 %. Этот эффект слишком мал, чтобы быть клинически значимым, и, скорее всего, связан с подавлением осуществляемого Р-гликопротеином активного транспорта прукалоприда в почках. Такое же взаимодействие, как с кетоконазолом, может наблюдаться и с другими активными ингибиторами Р-гликопротеина, например, верапамилом, циклоспорином А и хинидином. Прукалоприд, скорее всего, также транспортируется в почках и другими переносчиками. Теоретически подавление активности всех переносчиков, участвующих в активной секреции прукалоприда в почках (включая Р-гликопротеин), может увеличивать уровень его системного воздействия на 75 %.

Исследования с участием здоровых добровольцев показали отсутствие клинически значимого влияния прукалоприда на фармакокинетику варфарина, дигоксина, этилового спирта и пароксетина. При одновременном применении прукалоприда и эритромицина концентрация последнего в плазме крови повышается на 30 %. Механизм этого взаимодействия до конца не ясен, но имеющиеся данные указывают на то, что оно, скорее всего, является не результатом прямого действия прукалоприда, а следствием высокой вариабельности фармакокинетики самого эритромицина.

Пробенецид, циметидин, эритромицин и пароксетин в терапевтических дозах не влияли на фармакокинетику прукалоприда.

Препарат Резолор следует с осторожностью применять одновременно с препаратами, способными удлинять интервал QTc.

Атропиноподобные вещества могут ослаблять эффекты прукалоприда, опосредуемые через рецепторы HT_4. Взаимодействие с пищей не обнаружено.

Особые указания

Основной путь выведения прукалоприда – через почки. Для больных с тяжелым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг.

При тяжелой диарее может снижаться эффективность пероральных контрацептивов, и рекомендуется использовать дополнительные методы контрацепции для предотвращения снижения эффективности пероральных контрацептивов (см. инструкции по применению пероральных контрацептивов).

Нарушение функции печени вряд ли клинически значимо влияет на метаболизм и уровень системного воздействия прукалоприда у людей. Данных о применении препарата у больных со слабым, умеренно выраженным или тяжелым нарушением функции печени нет, поэтому для больных с тяжелым нарушением функции печени рекомендуется меньшая доза.

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому препарат нельзя принимать больным с врожденным дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или с глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Для прукалоприда не было выявлено ни феномена рикошета, ни развития зависимости.

Изучение влияния прукалоприда на интервал QT в терапевтических (2 мг) и супратерапевтических (10 мг) дозировках не показало существенных отличий по сравнению с плацебо в отношении значений интервала QT. Частота нежелательных явлений, связанных с интервалом QT, и желудочковых аритмий была низкой и сопоставимой с таковой на фоне приема плацебо.

Способность к зачатию

Исследования на животных не выявили какого-либо влияния препарата на фертильность особей мужского и женского пола.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами

Исследований влияния прукалоприда на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не проводилось. В некоторых случаях применение препарата Резолор связывалось с развитием головокружения и слабости, особенно в первые дни

лечения, что может влиять на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1мг и 2 мг.

По 7 таблеток в блистер из AL/AL. По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель, фасовка, упаковка, выпускающий контроль качества:

Янссен-Силаг С.п.А., Италия

Фактический адрес производства: 04100 Борго Сан Микеле, Латина, Ул. С. Янссен.

Юридический адрес: Колоньо-Монцезе, Милан, ул. М. Буонаротти, 23.

Держатель Регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
ООО «Джонсон &Джонсон» Толкачева А.В.