МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001413- 050221
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:

Действующее вещество: 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

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Прукалоприд - это дигидробензофуранкарбоксамид, обладающий прокинетической активностью в желудочно-кишечном тракте. Прукалоприд является селективным высокоаффинным агонистом $5HT_4$-серотониновых рецепторов , что, вероятно, объясняет его прокинетические эффекты. *In vitro* сродство к другим рецепторам было обнаружено только при концентрациях, превышающих его сродство к рецептору 5 HT_4 по крайней мере в 150 раз. У крыс *in vivo* прукалоприд в дозах выше 5 мг/кг (в 30-70 раз больше клинического воздействия) индуцировал гиперпролактинемию, вызванную антагонистическим действием на рецептор D2.

У собак прукалоприд изменяет характер моторики толстой кишки посредством стимуляции рецептора серотонина 5 HT_4: он стимулирует моторику проксимальных отделов толстой кишки, усиливает моторику гастродуоденальной зоны и ускоряет замедленное опорожнение желудка. Кроме того, прукалоприд вызывает гигантские мигрирующие сокращения. Это эквивалентно усиленной перистальтике толстой кишки у людей и обеспечивает основную движущую силу дефекации. У собак эффекты, наблюдаемые в желудочно-кишечном тракте, чувствительны к блокаде селективными антагонистами рецепторов 5 HT_4, что свидетельствует о том, что наблюдаемые эффекты проявляются посредством селективного действия на рецепторы 5 HT_4.

Эти фармакодинамические эффекты прукалоприда были подтверждены на людях с хроническим запором с помощью манометрии в открытом, рандомизированном, перекрестном, слепом исследовании, изучающем влияние 2 мг прукалоприда и осмотического слабительного на перистальтику толстой кишки, определяемую количеством высокоамплитудных распространяющихся сокращений толстой кишки

(ВАРС, также известных как гигантские мигрирующие сокращения). По сравнению с лечением запора путем осмотического действия, прокинетическая стимуляция прукалопридом увеличивала перистальтику толстой кишки, измеряемую по количеству ВАРС в течение первых 12 часов после приема исследуемого продукта. Клиническое значение или польза этого механизма действия по сравнению с другими слабительными средствами не исследовались.

Фармакокинетика

Всасывание:

Прукалоприд быстро всасывается; после однократного перорального приема дозы 2 мг у здоровых субъектов максимальная концентрация (C_{max}) достигалась через 2-3 ч. Абсолютная биодоступность после перорального приема составляет > 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 прукалоприда с белками плазмы крови составляет примерно 30 %.

Метаболизм:

Прукалоприд выводится в основном в неизмененном виде. Метаболизм препарата в печени человека *in vitro* протекает очень медленно, и образуется лишь небольшое количество метаболитов. В исследовании пероральных доз прукалоприда с радиоактивной меткой у человека было обнаружено семь метаболитов в небольшом количестве в моче и кале. На основной метаболит в экскрементах, R107504, приходилось 3,2 % и 3,1 % дозы в моче и кале, соответственно. Другими метаболитами, идентифицированными и количественно определенными в моче и кале, были R084536 (образованный путем N-деалкилирования), составляющий 3 % дозы, и продукты гидроксилирования (3 % от дозы) и N-окисления (2 % от дозы). Неизмененное действующее вещество составило около 92–94 % от общей радиоактивности плазмы. R107504, R084536 и R104065 (образованные путем О-деметилирования) были идентифицированы как второстепенные метаболиты плазмы.

Выведение:

Большая часть перорально принятой дозы активного компонента выводится в неизмененном виде (примерно 60-65 % почками и по крайней мере 5 % 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 пропорциональна дозе в терапевтическом диапазоне и за его пределами (проверено до 20 мг). При длительном приеме препарата 1 раз в день его фармакокинетика не зависит от длительности приема.

Особые группы пациентов:

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.

Пациенты пожилого возраста

При приеме препарата пожилыми пациентами в дозе 1 мг 1 раз в день максимальная концентрация прукалоприда в плазме крови 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 пациентов 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 пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина $\leq$ 24 мл/мин) концентрация прукалоприда в плазме крови была в 2,3 раза выше, чем у здоровых людей (См. разделы "Способ применения и дозы" и "Особые указания").

Нарушение функции печени

Около 35 % прукалоприда выводится экстраренально. В небольшом фармакокинетическом исследовании Cmax и AUC прукалоприда были в среднем на 10–20% выше у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми субъектами (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Показания к применению

Резолор предназначен для симптоматической терапии хронического запора у взрослых людей, у которых слабительные средства не обеспечили достаточного эффекта в облегчении 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, такие как болезнь Крона, язвенный колит и токсический мегаколон/мегаректум.

С осторожностью

Данные о пациентах с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (заболеваниями печени, легких, сердечно-сосудистыми, неврологическими, эндокринными заболеваниями, психическими расстройствами, онкологическими заболеваниями, СПИДом) ограничены. Поэтому при назначении препарата Резолор пациентам с такими заболеваниями следует проявлять осторожность. 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

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения прукалопридом.

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 и у женщин, способных к деторождению, не использующих контрацепцию. .

Период грудного вскармливания

Исследование на людях показало, что прукалоприд выделяется с грудным молоком. При приеме терапевтических доз препарата Резолор не ожидается никакого воздействия на новорожденных/ младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В связи с отсутствием данных о применении препарата у женщин, которые активно кормили грудью во время приема препарата Резолор, решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении терапии препаратом Резолор следует принимать с учетом пользы грудного

вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Исследования на животных показывают, что применение препарата не влияет на мужскую или женскую фертильность.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Взрослые: 2 мг 1 раз в день, независимо от приема пищи, в любое время суток.
Из-за особого механизма действия прукалоприда (стимуляция пропульсивной перистальтики) превышение суточной дозы 2 мг вряд ли приведет к усилению эффекта.

Если прием прукалоприда один раз в день не эффективен после 4 недель лечения, пациента следует повторно обследовать и пересмотреть целесообразность продолжения лечения.

Эффективность прукалоприда была установлена в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью до 3 месяцев. Эффективность после трех месяцев в плацебо-контролируемых исследованиях не была продемонстрирована. В случае длительного лечения следует регулярно пересматривать его целесообразность.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): начинают с 1 мг 1 раз в день, при необходимости дозу повышают до 2 мг 1 раз в день.
Пациенты 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 пациентов со слабым и умеренно выраженным нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.
Пациенты с нарушением функции печени: пациенты с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) начинают с дозы 1 мг 1 раз в день, которую можно увеличить до 2 мг, если требуется для повышения эффективности и если доза 1 мг хорошо переносится. Для пациентов со слабым и умеренно выраженным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.
Пациенты детского возраста: Резолор не рекомендуется применять у детей и подростков моложе 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Побочное действие

Самыми частыми нежелательными реакциями при применении препарата Резолор 2 мг были головная боль (17,8 %) и нежелательные реакции со стороны желудочно-

кишечного тракта (боль в животе (13,7 %), тошнота (13,7 %) и диарея (12,0 %)). 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 тяжестиСледующие нежелательные реакции были зарегистрированы в контролируемых клинических исследованиях при рекомендуемой дозе 2 мг с частотой, соответствующей следующей классификации: очень часто (≥1 / 10), часто (≥1 / 100 до <1/10), нечасто (≥1 / 1000 до <1/100), редко (от ≥1 / 10 000 до <1/1 000), очень редко (<1/10 000) и с неизвестной частотой (не может быть оценена на основе имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Частота рассчитана на основе комплексного анализа 17 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: пониженный аппетит.

Со стороны центральной нервной системы

Очень часто: головная боль;

Часто: головокружение;

Нечасто: тремор, мигрень.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея, боль в животе;

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

Нечасто: ректальное кровотечение.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: слабость;

Нечасто: лихорадка, плохое самочувствие.

Описание отдельных нежелательных реакций

После первого дня лечения наиболее частые нежелательные реакции регистрировались с одинаковой частотой (частота возникновения реакций различалась не более чем на 1 %

между группами прукалоприда и плацебо) во время терапии Резолором, как и в группе плацебо, за исключением тошноты и диареи, которые возникали чаще во время терапии Резолором, но были менее выражены (различия в частоте встречаемости между группами Резолора и плацебо 1,3 % и 3,4 % соответственно).

Учащенное сердцебиение было зарегистрировано у 0,7 % пациентов, получавших плацебо, 0,9 % пациентов, получавших прукалоприд в дозе 1 мг, 0,9 % пациентов, получавших прукалоприд в дозе 2 мг, и 1,9 % пациентов, получавших прукалоприд в дозе 4 мг. Большинство пациентов продолжали прием прукалоприда. Как и в случае любого нового симптома, пациенты должны обсудить впервые развившееся учащенное сердцебиение со своим врачом.

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 фармакодинамических эффектов прукалоприда, 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

Прукалоприд имеет низкий потенциал фармакокинетического взаимодействия. Он в большей степени выводится в неизмененном виде с мочой (примерно 60 % дозы), а его метаболизм *in vitro* очень медленный.

В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека прукалоприд не подавлял специфическую активность CYP450 в терапевтически значимых концентрациях.

Хотя прукалоприд может быть слабым субстратом для гликопротеина Р (P-gp), он не является ингибитором P-gp в клинически значимых концентрациях.

Влияние прукалоприда на фармакокинетику других лекарственных средств

При одновременном применении прукалоприда было обнаружено 30 %-ное увеличение концентрации эритромицина в плазме крови. Механизм этого взаимодействия не ясен.

Прукалоприд не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетику варфарина, дигоксина, спирта, пароксетина или пероральных контрацептивов.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику прукалоприда

Кетоконазол (200 мг два раза в день), мощный ингибитор CYP3A4 и P-gp, увеличивал системное воздействие прукалоприда примерно на 40 %. Этот эффект слишком мал, чтобы

быть клинически значимым. Аналогичного взаимодействия можно ожидать с другими мощными ингибиторами P-gp, такими как верапамил, циклоспорин А и хинидин.
Терапевтические дозы пробенецида, циметидина, эритромицина и пароксетина не влияли на фармакокинетику прукалоприда.

Особые указания

Основной путь выведения прукалоприда – через почки (см. раздел "Фармакокинетика"). Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек рекомендуемая доза составляет 1 мг (см. раздел "Способ применения и дозы").

Следует соблюдать осторожность при назначении Резолора пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) из-за ограниченных данных применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Имеется ограниченная информация о безопасности и эффективности Резолора для применения у пациентов с тяжелыми и клинически нестабильными сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистыми или легочными, неврологическими или психическими расстройствами, раком или СПИДом и другими эндокринными заболеваниями). Следует проявлять осторожность при назначении Резолора пациентам с этими заболеваниями, особенно пациентам с аритмией или ишемической сердечно-сосудистой болезнью в анамнезе.
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).
Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.
В клинических исследованиях и по данным пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях самоубийств, суицидальных попытках и суицидальных мыслях. Причинно-следственная связь между лечением препаратом Резолор и повышенным риском суицидальных мыслей и поведения не установлена.
За всеми пациентами, получающими Резолор, необходимо наблюдение в отношении стойкого усугубления депрессии или появления суицидальных мыслей и поведения. Законные представители пациентов, лица, осуществляющие за ними уход, и члены семей пациентов должны быть осведомлены о любых необычных изменениях в настроении или поведении и немедленно оповещать о них медицинского работника.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Резолор может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и механизмами, поскольку в ходе клинических исследований, особенно в течение первого дня лечения, наблюдались головокружение и утомляемость (см. раздел «Побочное действие»).

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.

Фактический адрес производства: ул. С. Янссен, 04100 Борго С. Микеле, Латина, Италия

Юридический адрес: ул. М. Буонарроти 23, 20093 Колоньо-Монцезе, Милан, Италия

Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Специалист по регистрации
лекарственных средств
ООО «Джонсон & Джонсон»

Общество с ограниченной ответственностью «Джонсон & Джонсон» (для документов) ОГРН 1027739022940 * МОСКВА *

Федорова А.В.