

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Resolor 1 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mg prucaloprid (som succinat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmovertrukken tablet indeholder 142,5 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse tabletter mærket med 'PRU 1' på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Resolor er indiceret til symptomatisk behandling af kronisk obstipation hos voksne, der ikke opnår tilstrækkelig lindring med laksantia.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

*Voksne:* 2 mg én gang dagligt med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen.

På grund af prucaloprids specifikke virkningsmekanisme (stimulering af den fremadrivende motilitet) forventes en større daglig dosis end 2 mg ikke at øge virkningen.

Hvis indtagelse af prucaloprid én gang dagligt ikke er effektivt efter 4 ugers behandling, bør patienten undersøges på ny og fordelen ved fortsat behandling vurderes.

Prucaloprids virkning er blevet klarlagt i dobbeltblindede, placebokontrollerede studier af en varighed på op til 3 måneder. Effekt ud over tre måneder er ikke blevet påvist i placebokontrollerede studier (se pkt. 5.1). Ved længerevarende behandling bør fordelen vurderes regelmæssigt.

#### Specielle populationer

*Ældre personer (> 65 år):* Start med 1 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2); om nødvendigt kan dosis øges til 2 mg én gang dagligt.

*Patienter med nedsat nyrefunktion:* Til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) er dosis 1 mg én gang dagligt (se pkt. 4.3 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion:* Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) skal starte med 1 mg én gang dagligt, som om nødvendigt kan øges til 2 mg for at forbedre virkningen, hvis 1 mg dosis er veltolereret (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population:* Resolor bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år (se pkt. 5.1).

## Administration

Oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Nedsat nyrefunktion, der kræver dialyse.
- Perforation af eller obstruktion i tarmen som følge af strukturel eller funktionel dysfunktion i tarmvæggen, mekanisk ileus, svær inflammation i tarmen, f.eks. ved Crohns sygdom, colitis ulcerosa og toksisk megakolon/megarektum.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Eliminationen af prucaloprid sker hovedsagligt gennem renal udskillelse (se pkt. 5.2.). En dosis på 1 mg anbefales hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Der bør udvises forsigtighed, når Resolor ordineres til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på grund af begrænsede data hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Der er begrænsede oplysninger om Resolors sikkerhed og virkning hos patienter med svær og klinisk ustabil sygdom (f.eks. hjerte-kar- eller lungesygdom, neurologiske eller psykiatriske lidelser, kræft eller aids og endokrine sygdomme). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Resolor til patienter med disse sygdomme, især når det anvendes til patienter med arytmier eller iskæmisk hjerte-kar-sygdom i anamnesen.

I tilfælde af svær diarré kan virkningen af orale kontrceptiva reduceres, og anvendelse af en ekstra kontrceptionsmetode anbefales for at forebygge et muligt svigt af det orale kontrceptivum (se oplysninger for det pågældende kontrceptivum vedrørende ordination).

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Prucaloprid har et lavt farmakokinetisk interaktionspotentiale. Det udskilles i omfattende grad uændret i urinen (ca. 60 % af dosis) og *in vitro*-metabolismen er meget langsom.

Prucaloprid hæmmede ikke specifikke CYP-aktiviteter i *in vitro*-studier med humane levermikrosomer ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Selvom prucaloprid kan være et svagt substrat for P-glykoprotein (P-gp), er det ikke en hæmmer af P-gp ved klinisk relevante koncentrationer.

#### Prucaloprids virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Der blev fundet en 30 % forøgelse af plasmakoncentrationen af erythromycin ved samtidig administration med prucaloprid. Mekanismen for denne interaktion er ikke klarlagt.

Prucaloprid havde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af warfarin, digoxin, alkohol, paroxetin eller orale kontrceptiva.

#### Andre lægemidlers virkning på prucaloprids farmakokinetik

Ketoconazol (200 mg to gange dagligt), der er en potent hæmmer af CYP3A4 og P-gp, øgede den systemiske eksponering for prucaloprid med cirka 40 %. Denne virkning er for lille til at være klinisk

relevant. Interaktioner af samme størrelsesorden kan forventes med andre potente hæmmere af P-gp såsom verapamil, ciclosporin og quinidin.

Terapeutiske doser af probenecid, cimetidin, erytromycin og paroxetin påvirkede ikke prucaloprids farmakokinetik.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen med prucaloprid.

##### Graviditet

Der er en begrænset mængde data fra brugen af prucaloprid hos gravide kvinder. Der er observeret tilfælde af spontan abort i kliniske studier, men da der også er fundet andre risikofaktorer, vides det ikke, om der er sammenhæng med prucaloprid. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår forplantningstoksicitet (herunder graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling) (se pkt. 5.3). Resolor anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender kontrception.

##### Amning

Et humant studie har påvist, at prucaloprid udskilles i mælk. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte børn/spædbørn ammet af kvinder, der har taget terapeutiske doser af Resolor. Da der ikke foreligger humane data fra kvinder, der aktivt ammer, mens de tager Resolor, skal det besluttes, om amning eller behandling med Resolor skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Dyrestudier indikerer, at der ingen påvirkning er af fertiliteten hos hanner eller hunner.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Resolor kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner da der i kliniske studier er observeret svimmelhed og udmattelse, især på den første behandlingsdag (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I en samlet analyse af 17 dobbeltblindede, placebokontrollerede studier blev Resolor anvendt oralt hos ca. 3.300 patienter med kronisk obstipation. Heraf fik mere end 1.500 patienter Resolor i den anbefalede dosis på 2 mg pr. dag, mens cirka 1.360 patienter blev behandlet med 4 mg prucaloprid dagligt. De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med 2 mg Resolor var hovedpine (17,8 %) og symptomer i mave-tarm-kanalen (abdominalsmerter (13,7 %), kvalme (13,7 %) og diarré (12,0 %)). Bivirkningerne optrådte især i starten af behandlingen og forsvandt typisk inden for nogle få dage ved fortsat behandling. Andre bivirkninger blev rapporteret lejlighedsvist. Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate i intensitet.

##### Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier ved den anbefalede dosis på 2 mg med hyppigheder, som er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er baseret på den samlede analyse af 17 dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier.

<b>Tabel 1: Bivirkninger ved Resolor</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hypighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Tremor, migræne
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, diarré, abdominalsmerter
	Almindelig	Opkastning, dyspepsi, flatulens, unormale tarmlyde
	Ikke almindelig	Rektal blødning
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Pollakisuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Udmattelse
	Ikke almindelig	Pyreksi, utilpashed

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter første behandlingsdag blev de hyppigste bivirkninger rapporteret med samme hyppighed for både Resolor og placebo (højst 1 % forskel mellem prucaloprid og placebo i incidens), bortset fra kvalme og diarré, der stadig optrådte hyppigere under Resolor-behandling, men mindre udtalt (forskellene i incidens mellem Resolor og placebo var på henholdsvis 1,3 % (kvalme) og 3,4 % (diarré)).

Palpitationer blev rapporteret hos 0,7 % af de placebo-behandlede patienter, hos 0,9 % af de patienter, der blev behandlet med 1 mg prucaloprid, hos 0,9 % af de patienter, der blev behandlet med 2 mg prucaloprid, og hos 1,9 % af de patienter, der blev behandlet med 4 mg prucaloprid. Størstedelen af patienterne fortsatte behandlingen med prucaloprid. Ligesom ved ethvert andet nyt symptom bør patienten drøfte nyopståede palpitationer med deres læge.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I en undersøgelse af raske frivillige studiepersoner tolereredes behandling med prucaloprid godt, når det blev givet i en optitreringsplan op til 20 mg én gang dagligt (10 gange den anbefalede terapeutiske dosis). Overdosering kan medføre symptomer, der opstår ved en forstærkelse af prucaloprids kendte farmakodynamiske virkning, og som omfatter hovedpine, kvalme og diarré. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering af Resolor. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og understøttende foranstaltninger skal iværksættes efter behov. Omfattende væsketab ved diarré eller opkastning kan nødvendiggøre korrektion af elektrolytforstyrrelserne.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre laksantia, ATC-kode: A06AX05.

#### Virkningsmekanisme

Prucaloprid er et dihydrobenzofurancarboxamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prucaloprid er en selektiv, højaffinitets-serotonin (5-HT<sub>4</sub>)-receptoragonist, hvilket sandsynligvis forklarer stoffets prokinetiske virkning. Der er i *in vitro*-studier kun fundet affinitet for andre receptorer ved koncentrationer, der var mere end 150 gange højere end dets 5-HT<sub>4</sub>-receptoraffinitet. Ved doser over 5 mg/kg *in vivo* hos rotter (svarende til 30-70 gange højere eller mere end den kliniske eksponering) inducerede prucaloprid hyperprolaktinæmi som følge af en antagonistisk handling ved D2-receptoren.

Hos hunde ændrer prucaloprid tarmmotilitetsmønstrene via stimulering af 5-HT<sub>4</sub>-receptoren: Det stimulerer proksimal tarmmotilitet, forstærker gastroduodenal motilitet og accelererer forsinket gastrisk tømning. Ydermere inducerer prucaloprid kæmpestore migrerende kontraktioner. De svarer til massebevægelserne i tyktarmen hos mennesker og udgør den væsentligste fremdrivende kraft ved defækation. I hunde var de observerede virkninger i mave-tarm-kanalen følsomme over for blokade med selektive 5-HT<sub>4</sub>-receptorantagonister, hvilket viser, at de observerede virkninger sker via selektiv virkning på 5-HT<sub>4</sub>-receptorerne.

Disse farmakodynamiske virkninger af prucaloprid er bekræftet hos patienter med kronisk obstipation ved brug af manometri i et åbent, randomiseret, læserblindet overkrydsningsstudie, hvor man undersøgte effekten af 2 mg prucaloprid og et osmotisk afføringsmiddel på tarmmotiliteten, defineret som antallet af kraftige propagerende kontraktioner i colon (HAPC'er, også kaldet kraftige migrerende kontraktioner). Sammenlignet med behandling med osmotisk virkende laksantia øgede prokinetisk stimulation med prucaloprid tarmmotiliteten målt ved antallet af HAPC'er i de første 12 timer efter indtagelse af studielægemidlet. Den kliniske betydning eller fordel ved denne virkningsmekanisme sammenholdt med andre afføringsmidler er ikke undersøgt.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Voksne

Resolors virkning blev påvist i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier af 12 ugers varighed hos studiepersoner med kronisk obstipation (n = 1.279 på Resolor; 1.124 kvinder og 155 mænd). De Resolor-doser, der blev undersøgt i hver af disse tre studier, omfattede 2 mg og 4 mg én gang dagligt. Det primære effektmål var andelen (%) af studiepersoner, der nåede normalisering af afføringen defineret som gennemsnitligt mindst tre spontane, fuldstændige afføringer (SCBM) pr. uge over den 12-ugers behandlingsperiode.

Andelen af kvindelige patienter, hvor laksantia ikke giver tilstrækkelig lindring, som opnåede i gennemsnit  $\geq 3$  SCBM pr. uge, var 31,0 % (uge 4) og 24,7 % (uge 12) ved behandling med den anbefalede dosis på 2 mg Resolor (n=458) vs. 8,6 % (uge 4) og 9,2 % (uge 12) i placebogruppen. En klinisk relevant forbedring på  $\geq 1$  SCBM pr. uge, det vigtigste sekundære endepunkt, blev opnået hos 51,0 % (uge 4) og 44,2 % (uge 12) af patienterne behandlet med 2 mg Resolor vs. 21,7 % (uge 4) og 22,6 % (uge 12) af placebopatienterne.

Det blev vist, at Resolors virkning på spontane afføringer (*spontaneous bowel movements*, SBM) også var statistisk superior i forhold til placebo hos den andel af patienterne, der havde en stigning på  $\geq 1$  SBM/uge over den 12-ugers behandlingsperiode. Ved uge 12 havde 68,3 % af patienterne i behandling med 2 mg prucaloprid en gennemsnitlig stigning på  $\geq 1$  SBM/uge vs. 37,0 % af placebopatienterne (p<0,001 vs. placebo).

I alle tre studier medførte behandling med Resolor også signifikante forbedringer i et valideret og sygdomsspecifikt sæt af symptommålinger (PAC-SYM), herunder abdominale (oppustethed,

mavebesvær, smerter og kramper), afføringsrelaterede (ufuldstændige afføringer, falsk alarm, forcering, for hårde, for små) og rektale symptomer (smertefulde afføringer, brændende fornemmelse, blødning/fissurer), vurderet i uge 4 og 12. Ved uge 4 var andelen af patienter med en forbedring på  $\geq 1$  vs. baseline i PAC-SYM-delskalaerne for abdominal-, afførings- og rektalsymptomer hhv. 41,3 %, 41,6 % og 31,3 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor, sammenlignet med hhv. 26,9 %, 24,4 % og 22,9 % hos patienter på placebo. Tilsvarende resultater blev observeret ved uge 12: hhv. 43,4 %, 42,9 % og 31,7 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor vs. hhv. 26,9 %, 27,2 % og 23,4 % hos patienter på placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Der sås også en signifikant fordel på en række målepunkter for livskvalitet såsom grad af tilfredshed med behandlingen og afføringsvaner, fysisk og psykisk ubehag, bekymringer og betænkeligheder, ved vurderingstidspunktet i både uge 4 og uge 12. Ved uge 4 var andelen af patienter med en forbedring på  $\geq 1$  vs. baseline i delskalaerne for *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*-tilfredshed (PAC-QOL) 47,7 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor, sammenlignet med 20,2 % hos patienter på placebo. Tilsvarende resultater blev observeret ved uge 12: 46,9 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor vs. 19,0 % hos patienter på placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Derudover blev Resolors virkning, sikkerhed og tolerabilitet hos mandlige patienter med kronisk obstipation vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 12-ugers multicenterstudie (N = 370). Studiets primære endepunkt blev opfyldt: En statistisk signifikant højere andel af patienterne i Resolor-gruppen (37,9 %) havde gennemsnitligt  $\geq 3$  SCBM'er/uge sammenholdt med patienterne i placebo-gruppen (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) i den dobbeltblindede behandlingsperiode på 12 uger. Resolors sikkerhedsprofil var den samme som hos kvindelige patienter.

#### Længerevarende studie

Resolors virkning og sikkerhed hos patienter (i alderen  $\geq 18$ ) med kronisk forstoppelse blev undersøgt i et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (N=361). Andelen af patienter med gennemsnitligt  $\geq 3$  spontane, fuldstændige afføringer (SCBM) om ugen (dvs. respondenter) i den 24-ugers dobbeltblindede behandlingsfase var ikke statistisk forskellig ( $p=0,367$ ) mellem Resolor-gruppen (25,1 %) og placebogruppen (20,7 %). Forskellen i den gennemsnitlige hyppighed på  $\geq 3$  SCBM'er om ugen mellem behandlingsgrupperne var ikke statistisk signifikant i uge 1-12. Dette stemmer ikke overens med de 5 andre 12-ugers randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier, der påviste effekt på dette tidspunkt hos voksne patienter. Studiet anses derfor for at være inkonklusivt for så vidt angår effekten. De samlede data, herunder de andre 12-ugers dobbeltblindede, placebokontrollerede studier, understøtter imidlertid effekten af Resolor. Sikkerhedsprofilen for Resolor i dette 24-ugers studie stemte overens med det, der er observeret i de tidligere 12-ugers studier.

Det er også påvist, at Resolor ikke forårsager rebound-hændelser og heller ikke inducerer afhængighed.

#### Grundigt QT-studie

Et grundigt QT-studie blev gennemført for at evaluere virkningen af Resolor på QT-intervallet ved terapeutiske (2 mg) og supraterapeutiske (10 mg) doser og sammenlignet med virkningen af placebo og en positiv kontrol. Undersøgelsen viste ingen signifikante forskelle mellem Resolor og placebo for nogen af doserne på grundlag af gennemsnitlige QT-målinger og analyse af afvigende værdier. Resultaterne af to placebokontrollerede QT-studier blev dermed bekræftet. I dobbeltblindede kliniske studier var incidensen af QT-relaterede bivirkninger og ventrikulære arytmier lav og sammenlignelig med placebo.

#### Pædiatrisk population

Resolors virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 18 år) med funktionel obstipation blev undersøgt i et 8 ugers, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (N = 213) efterfulgt af et 16-ugers åbent komparatorkontrolleret (polyethylenglycol 4000) studie på op til 24 uger (N = 197). Den administrerede startdosis var 0,04 mg/kg/dag, der blev titreret til mellem 0,02 og 0,06 mg/kg/dag (til maksimalt 2 mg dagligt), til børn med en vægt på  $\leq 50$  kg og blev givet som en

oral opløsning af Resolor eller tilsvarende placebo. Børn med en vægt på > 50 kg fik Resolor-tabletter 2 mg/dag eller tilsvarende placebo.

Behandlingsrespons blev defineret som gennemsnitligt  $\geq 3$  spontane afføringer (SBM) om ugen og et gennemsnitligt antal episoder med fækal inkontinens på  $\leq 1$  pr. 2 uger. Resultaterne af studiet viste ingen forskel i effekten mellem Resolor og placebo med responsrater på henholdsvis 17 % og 17,8 % ( $p=0,9002$ ). Resolor blev generelt tolereret godt. Forekomsten af patienter med mindst 1 bivirkning, der var opstået som følge af behandlingen (*treatment-emergent adverse event*, TEAE), var ens i Resolor-gruppen (69,8 %) og placebogruppen (60,7 %). Sikkerhedsprofilen for Resolor hos børn var overordnet den samme som hos voksne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Prucaloprid absorberes hurtigt; efter en enkelt peroral dosis på 2 mg hos raske forsøgspersoner blev  $C_{max}$  nået i løbet af 2-3 timer. Den absolutte orale biotilgængelighed er > 90 %. Samtidig indtagelse af føde påvirker ikke prucaloprids orale biotilgængelighed.

### Fordeling

Prucaloprid distribueres ekstensivt og har et *steady state*-fordelingsvolumen ( $V_{d,ss}$ ) på 567 liter. Prucaloprids plasmaproteinbinding er cirka 30 %.

### Biotransformation

Den væsentligste elimination af prucaloprid sker ikke ved metabolisme. *In vitro*-studier har vist, at den humane levermetabolisme er meget langsom, og der findes kun små mængder metabolitter. I en undersøgelse med oral dosering af radioaktivt mærket prucaloprid hos mennesker blev der fundet små mængder af syv metabolitter i urin og fæces. Den kvantitativt vigtigste metabolit i ekskretterne, R107504, tegnede sig for 3,2 % og 3,1 % af dosen i henholdsvis urin og fæces. Andre metabolitter, der blev identificeret og kvantificeret i urin og fæces, var R084536 (dannet ved N-dealkylering), der tegnede sig for 3 % af dosen, og hydroxylerings- (3 % af dosen) og N-oxidationsprodukter (2 % af dosen). Uomdannet aktivt stof udgjorde cirka 92-94 % af den totale radioaktivitet i plasma. R107504, R084536 og R104065 (dannet ved O-demetylering) blev identificeret som mindre væsentlige metabolitter i plasma.

### Elimination

En stor del af det aktive stof udskilles uomdannet (60-65 % af den indgivne dosis i urin og cirka 5 % i fæces). Renal udskillelse af uomdannet prucaloprid sker ved både passiv filtration og aktiv sekretion. Plasmaclearance af prucaloprid er i gennemsnit 317 ml/min. Den terminale halveringstid for stoffet er cirka én dag. Steady state nås inden for tre til fire dage. Ved behandling én gang dagligt med 2 mg prucaloprid fluktuerede steady state-plasmakoncentrationerne mellem 2,5 ng/ml og 7 ng/ml som henholdsvis laveste og højeste værdi. Akkumulationsratioen efter én gang daglig dosering varierede fra 1,9 til 2,3. Prucaloprids farmakokinetik er dosisproportional inden for og over det terapeutiske interval (testet op til 20 mg). Prucaloprid én gang dagligt har under forlænget behandling udvist tidsafhængig kinetik.

### Særlige populationer

#### Populationsfarmakokinetik

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den tilsyneladende totale clearance af prucaloprid korrelerede med kreatininclearance, men at alder, kropsvægt, køn og race ingen indflydelse havde.

#### Ældre personer

Efter dosering med 1 mg én gang dagligt var maksimumkoncentrationen af og AUC for prucaloprid 26 % til 28 % højere hos ældre personer end hos unge voksne. Denne virkning kan tilskrives nedsat nyrefunktion hos ældre personer.



### Nedsat nyrefunktion

Sammenlignet med studiepersoner med normal nyrefunktion var plasmakoncentrationerne af prucaloprid efter en enkelt 2 mg-dosis i gennemsnit henholdsvis 25 % og 51 % højere hos studiepersoner med let nedsat ( $Cl_{CR}$  50-79 ml/min) og moderat nedsat ( $Cl_{CR}$  25-49 ml/min) nyrefunktion. Hos studiepersoner med svært nedsat nyrefunktion ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) var plasmakoncentrationerne 2,3 gange niveauet hos raske studiepersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Nedsat leverfunktion

Ikke-renal elimination bidrager til cirka 35 % af den totale elimination. I et lille farmakokinetisk studie var  $C_{max}$  og AUC for prucaloprid i gennemsnit 10-20 % højere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer (se pkt. 4.2 og 4.4).

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev gennemført en udvidet række af sikkerhedsfarmakologiske studier. De fokuserede især på kardiovaskulære parametre, men viste ingen relevante ændringer i hæmodynamiske og ekg-afledte parametre (QTc). Undtagelsen herfra var en beskedent stigning i hjerterytme og blodtryk observeret hos bedøvede svin efter intravenøs administration og en stigning i blodtryk hos hunde ved bevidsthed efter intravenøs administration af en bolus-dosis, hvilket ikke sås hverken hos bedøvede hunde eller efter oral administration hos hunde, der nåede lignende plasmaniveauer. Et toksicitetsstudie med subkutan administration hos nyfødte/unge rotter med en alder på 7-55 dage medførte et NOAEL (*no observed adverse effect level*) på 10 mg/kg/dag.  $AUC_{0-24h}$  eksponeringsratioerne ved NOAEL vs. menneskebørn (behandlet med cirka 0,04 mg/kg dagligt) var mellem 21 og 71, hvilket giver en tilstrækkelig sikkerhedsmargen for den kliniske dosis.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloid silica  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk:

Hypromellose  
Lactosemonohydrat  
Triacetin  
Titandioxid (E171)  
Macrogol

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i det originale blisterkort for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium perforerede enkeltdosisblisterkort (kalendermærket) indeholdende 7 tabletter. Hver pakning indeholder 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. oktober 2009  
Dato for seneste fornyelse: 06 juni 2014

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Resolor 2 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2 mg prucaloprid (som succinat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver filmovertrukken tablet indeholder 156,75 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyserøde, runde, bikonvekse tabletter mærket med 'PRU 2' på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Resolor er indiceret til symptomatisk behandling af kronisk obstipation hos voksne, der ikke opnår tilstrækkelig lindring med laksantia.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

*Voksne:* 2 mg én gang dagligt med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen.

På grund af prucaloprids specifikke virkningsmekanisme (stimulering af den fremadrivende motilitet) forventes en større daglig dosis end 2 mg ikke at øge virkningen.

Hvis indtagelse af prucaloprid én gang dagligt ikke er effektivt efter 4 ugers behandling, bør patienten undersøges på ny og fordelen ved fortsat behandling vurderes.

Prucaloprids virkning er blevet klarlagt i dobbeltblindede, placebokontrollerede studier af en varighed på op til 3 måneder. Effekt udover tre måneder er ikke blevet påvist i placebokontrollerede studier (se pkt. 5.1). Ved længerevarende behandling bør fordelen vurderes regelmæssigt.

#### Specielle populationer

*Ældre personer (> 65 år):* Start med 1 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2); om nødvendigt kan dosis øges til 2 mg én gang dagligt.

*Patienter med nedsat nyrefunktion:* Til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) er dosis 1 mg én gang dagligt (se pkt. 4.3 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion:* Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) skal starte med 1 mg én gang dagligt, som om nødvendigt kan øges til 2 mg for at forbedre virkningen, hvis 1 mg dosis er veltolereret (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population:* Resolor bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år (se pkt. 5.1).

## Administration

Oral anvendelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Nedsat nyrefunktion, der kræver dialyse.
- Perforation af eller obstruktion i tarmen som følge af strukturel eller funktionel dysfunktion i tarmvæggen, mekanisk ileus, svær inflammation i tarmen, f.eks. ved Crohns sygdom, colitis ulcerosa og toksisk megakolon/megarektum.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Eliminationen af prucaloprid sker hovedsagligt gennem renal udskillelse (se pkt. 5.2.). En dosis på 1 mg anbefales hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Der bør udvises forsigtighed, når Resolor ordineres til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på grund af begrænsede data hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Der er begrænsede oplysninger om Resolors sikkerhed og virkning hos patienter med svær og klinisk ustabil sygdom (f.eks. hjerte-kar- eller lungesygdom, neurologiske eller psykiatriske lidelser, kræft eller aids og endokrine sygdomme). Der skal udvises forsigtighed ved ordination af Resolor til patienter med disse sygdomme, især når det anvendes til patienter med arytmier eller iskæmisk hjerte-kar-sygdom i anamnesen.

I tilfælde af svær diarré kan virkningen af orale kontrceptiva reduceres, og anvendelse af en ekstra kontrceptionsmetode anbefales for at forebygge et muligt svigt af det orale kontrceptivum (se oplysninger for det pågældende kontrceptivum vedrørende ordination).

Tabletterne indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Prucaloprid har et lavt farmakokinetisk interaktionspotentiale. Det udskilles i omfattende grad uændret i urinen (ca. 60 % af dosis) og *in vitro*-metabolismen er meget langsom.

Prucaloprid hæmmede ikke specifikke CYP-aktiviteter i *in vitro*-studier med humane levermikrosomer ved terapeutisk relevante koncentrationer.

Selvom prucaloprid kan være et svagt substrat for P-glykoprotein (P-gp), er det ikke en hæmmer af P-gp ved klinisk relevante koncentrationer.

#### Prucaloprids virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

Der blev fundet en 30 % forøgelse af plasmakoncentrationen af erythromycin ved samtidig administration med prucaloprid. Mekanismen for denne interaktion er ikke klarlagt.

Prucaloprid havde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af warfarin, digoxin, alkohol, paroxetin eller orale kontrceptiva.

#### Andre lægemidlers virkning på prucaloprids farmakokinetik

Ketoconazol (200 mg to gange dagligt), der er en potent hæmmer af CYP3A4 og P-gp, øgede den systemiske eksponering for prucaloprid med cirka 40 %. Denne virkning er for lille til at være klinisk

relevant. Interaktioner af samme størrelsesorden kan forventes med andre potente hæmmere af P-gp såsom verapamil, ciclosporin og quinidin.

Terapeutiske doser af probenecid, cimetidin, erytromycin og paroxetin påvirkede ikke prucaloprids farmakokinetik.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen med prucaloprid.

##### Graviditet

Der er en begrænset mængde data fra brugen af prucaloprid hos gravide kvinder. Der er observeret tilfælde af spontan abort i kliniske studier, men da der også er fundet andre risikofaktorer, vides det ikke, om der er sammenhæng med prucaloprid. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår forplantningstoksicitet (herunder graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling) (se pkt. 5.3). Resolor anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender kontrception.

##### Amning

Et humant studie har påvist at prucaloprid udskilles i mælk. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte børn/spædbørn ammet af kvinder, der har taget terapeutiske doser af Resolor. Da der ikke foreligger humane data fra kvinder, der aktivt ammer, mens de tager Resolor, skal det besluttes, om amning eller behandling med Resolor skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Dyrestudier indikerer, at der ingen påvirkning er af fertiliteten hos hanner eller hunner.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Resolor kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da der i kliniske studier er observeret svimmelhed og udmattelse, især på den første behandlingsdag (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

I en samlet analyse af 17 dobbeltblindede, placebokontrollerede studier blev Resolor anvendt oralt hos ca. 3.300 patienter med kronisk obstipation. Heraf fik mere end 1.500 patienter Resolor i den anbefalede dosis på 2 mg pr. dag, mens cirka 1.360 patienter blev behandlet med 4 mg prucaloprid dagligt. De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandling med 2 mg Resolor var hovedpine (17,8 %) og symptomer i mave-tarm-kanalen (abdominale smerter (13,7 %), kvalme (13,7 %) og diarré (12,0 %)). Bivirkningerne optrådte især i starten af behandlingen og forsvandt typisk inden for nogle få dage ved fortsat behandling. Andre bivirkninger blev rapporteret lejlighedsvist. Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate i intensitet.

##### Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev rapporteret i kontrollerede kliniske studier ved den anbefalede dosis på 2 mg med hyppigheder, som er defineret på følgende måde: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er baseret på den samlede analyse af 17 dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier.

<b>Tabel 1: Bivirkninger ved Resolor</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Nedsat appetit
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Tremor, migræne
Hjerte	Ikke almindelig	Palpitationer
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, diarré, abdominalsmerter
	Almindelig	Opkastning, dyspepsi, flatulens, unormale tarmlyde
	Ikke almindelig	Rektal blødning
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Pollakisuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Udmattelse
	Ikke almindelig	Pyreksi, utilpashed

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Efter første behandlingsdag blev de hyppigste bivirkninger rapporteret med samme hyppighed for både Resolor og placebo (højest 1 % forskel mellem prucaloprid og placebo i incidens), bortset fra kvalme og diarré, der stadig optrådte hyppigere under Resolor-behandling, men mindre udtalt (forskellene i incidens mellem Resolor og placebo var på henholdsvis 1,3 % (kvalme) og 3,4 % diarré)).

Palpitationer blev rapporteret hos 0,7 % af de placebo-behandlede patienter, hos 0,9 % af de patienter, der blev behandlet med 1 mg prucaloprid, hos 0,9 % af de patienter, der blev behandlet med 2 mg prucaloprid, og hos 1,9 % af de patienter, der blev behandlet med 4 mg prucaloprid. Størstedelen af patienterne fortsatte behandlingen med prucaloprid. Ligesom ved ethvert andet nyt symptom bør patienten drøfte nyopståede palpitationer med deres læge.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I en undersøgelse af raske frivillige studiepersoner tolereredes behandling med prucaloprid godt, når det blev givet i en optitreringsplan op til 20 mg én gang dagligt (10 gange den anbefalede terapeutiske dosis). Overdosering kan medføre symptomer, der opstår ved en forstærkelse af prucaloprids kendte farmakodynamiske virkning, og som omfatter hovedpine, kvalme og diarré. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering af Resolor. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og understøttende foranstaltninger skal iværksættes efter behov. Omfattende væsketab ved diarré eller opkastning kan nødvendiggøre korrektion af elektrolytforstyrrelserne.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre laksantia, ATC-kode: A06AX05.

#### Virkningsmekanisme

Prucaloprid er et dihydrobenzofurancarboxamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prucaloprid er en selektiv, højaffinitets-serotonin (5-HT<sub>4</sub>)-receptoragonist, hvilket sandsynligvis forklarer stoffets prokinetiske virkning. Der er i *in vitro*-studier kun fundet affinitet for andre receptorer ved koncentrationer, der var mere end 150 gange højere end dets 5-HT<sub>4</sub>-receptoraffinitet. Ved doser over 5 mg/kg *in vivo* hos rotter (svarende til 30-70 gange højere eller mere end den kliniske eksponering) inducerede prucaloprid hyperprolaktinæmi som følge af en antagonistisk handling ved D2-receptoren.

Hos hunde ændrer prucaloprid tarmmotilitetsmønstrene via stimulering af 5-HT<sub>4</sub>-receptoren: Det stimulerer proksimal tarmmotilitet, forstærker gastroduodenal motilitet og accelererer forsinket gastrisk tømning. Ydermere inducerer prucaloprid kæmpestore migrerende kontraktioner. De svarer til massebevægelserne i tyktarmen hos mennesker og udgør den væsentligste fremdrivende kraft ved defækation. I hunde var de observerede virkninger i mave-tarm-kanalen følsomme over for blokade med selektive 5-HT<sub>4</sub>-receptorantagonister, hvilket viser, at de observerede virkninger sker via selektiv virkning på 5-HT<sub>4</sub>-receptorerne.

Disse farmakodynamiske virkninger af prucaloprid er bekræftet hos patienter med kronisk obstipation ved brug af manometri i et åbent, randomiseret, læserblindet overkrydsningsstudie, hvor man undersøgte effekten af 2 mg prucaloprid og et osmotisk afføringsmiddel på tarmmotiliteten defineret som antallet af kraftige propagerende kontraktioner i colon (HAPC'er, også kaldet kraftige migrerende kontraktioner). Sammenlignet med behandling med osmotisk virkende laksantia øgede prokinetisk stimulation med prucaloprid tarmmotiliteten målt ved antallet af HAPC'er i de første 12 timer efter indtagelse af studielægemidlet. Den kliniske betydning eller fordel ved denne virkningsmekanisme sammenholdt med andre afføringsmidler er ikke undersøgt.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Voksne

Resolors virkning blev påvist i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier af 12 ugers varighed hos studiepersoner med kronisk obstipation (n = 1.279 på Resolor; 1.124 kvinder og 155 mænd). De Resolor-doser, der blev undersøgt i hver af disse tre studier, omfattede 2 mg og 4 mg én gang dagligt. Det primære effektmål var andelen (%) af studiepersoner, der nåede normalisering af afføringen defineret som gennemsnitligt mindst tre spontane, fuldstændige afføringer (SCBM) pr. uge over den 12-ugers behandlingsperiode.

Andelen af kvindelige patienter, hvor laksantia ikke giver tilstrækkelig lindring, som opnåede i gennemsnit  $\geq 3$  SCBM pr. uge, var 31,0 % (uge 4) og 24,7 % (uge 12) ved behandling med den anbefalede dosis på 2 mg Resolor (n=458) vs. 8,6 % (uge 4) og 9,2 % (uge 12) i placebogruppen. En klinisk relevant forbedring på  $\geq 1$  SCBM pr. uge, det vigtigste sekundære endepunkt, blev opnået hos 51,0 % (uge 4) og 44,2 % (uge 12) af patienterne behandlet med 2 mg Resolor vs. 21,7 % (uge 4) og 22,6 % (uge 12) af placebopatienterne.

Det blev vist, at Resolors virkning på spontane afføringer (spontaneous bowel movements, SBM) også var statistisk superior i forhold til placebo hos den andel af patienterne, der havde en stigning på  $\geq 1$  SBM/uge over den 12-ugers behandlingsperiode. Ved uge 12 havde 68,3 % af patienterne i behandling med 2 mg Resolor en gennemsnitlig stigning på  $\geq 1$  SBM/uge vs. 37,0 % af placebopatienterne (p<0,001 vs. placebo).

I alle tre studier medførte behandling med Resolor også signifikante forbedringer i et valideret og sygdomsspecifikt sæt af symptommålinger (PAC-SYM), herunder abdominale (oppustethed,

mavebesvær, smerter og kramper), afføringsrelaterede (ufuldstændige afføringer, falsk alarm, forcering, for hårde, for små) og rektale symptomer (smertefulde afføringer, brændende fornemmelse, blødning/fissurer), vurderet i uge 4 og 12. Ved uge 4 var andelen af patienter med en forbedring på  $\geq 1$  vs. baseline i PAC-SYM-delskalaerne for abdominal-, afførings- og rektalsymptomer hhv. 41,3 %, 41,6 % og 31,3 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor, sammenlignet med hhv. 26,9 %, 24,4 % og 22,9 % hos patienter på placebo. Tilsvarende resultater blev observeret ved uge 12: hhv. 43,4 %, 42,9 % og 31,7 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor vs. hhv. 26,9 %, 27,2 % og 23,4 % hos patienter på placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Der sås også en signifikant fordel på en række målepunkter for livskvalitet såsom grad af tilfredshed med behandlingen og afføringsvaner, fysisk og psykisk ubehag, bekymringer og betænkeligheder, ved vurderingstidspunktet i både uge 4 og uge 12. Ved uge 4 var andelen af patienter med en forbedring på  $\geq 1$  vs. baseline i delskalaerne for *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*-tilfredshed (PAC-QOL) 47,7 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor, sammenlignet med 20,2 % hos patienter på placebo. Tilsvarende resultater blev observeret ved uge 12: 46,9 % hos patienter i behandling med 2 mg Resolor vs. 19,0 % hos patienter på placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Derudover blev Resolors virkning, sikkerhed og tolerabilitet hos mandlige patienter med kronisk obstipation vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 12-ugers multicenterstudie (N = 370). Studiets primære endepunkt blev opfyldt: En statistisk signifikant højere andel af patienterne i Resolor-gruppen (37,9 %) havde gennemsnitligt  $\geq 3$  SCBM'er/uge sammenholdt med patienterne i placebo-gruppen (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) i den dobbeltblindede behandlingsperiode på 12 uger. Resolors sikkerhedsprofil var den samme som hos kvindelige patienter.

#### Længerevarende studie

Resolors virkning og sikkerhed hos patienter (i alderen  $\geq 18$ ) med kronisk forstoppelse blev undersøgt i et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (N=361). Andelen af patienter med gennemsnitligt  $\geq 3$  spontane, fuldstændige afføringer (SCBM) om ugen (dvs. respondenter) i den 24-ugers dobbeltblindede behandlingsfase var ikke statistisk forskellig ( $p=0,367$ ) mellem Resolor-gruppen (25,1 %) og placebogruppen (20,7 %). Forskellen i den gennemsnitlige hyppighed på  $\geq 3$  SCBM'er om ugen mellem behandlingsgrupperne var ikke statistisk signifikant i uge 1-12. Dette stemmer ikke overens med de 5 andre 12-ugers randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier, der påviste effekt på dette tidspunkt hos voksne patienter. Studiet anses derfor for at være inkonklusivt for så vidt angår effekten. De samlede data, herunder de andre 12-ugers dobbeltblindede, placebokontrollerede studier, understøtter imidlertid effekten af Resolor. Sikkerhedsprofilen for Resolor i dette 24-ugers studie stemte overens med det, der er observeret i de tidligere 12-ugers studier.

Det er også påvist, at Resolor ikke forårsager rebound-hændelser og heller ikke inducerer afhængighed.

#### Grundigt QT-studie

Et grundigt QT-studie blev gennemført for at evaluere virkningen af Resolor på QT-intervallet ved terapeutiske (2 mg) og supraterapeutiske (10 mg) doser og sammenlignet med virkningen af placebo og en positiv kontrol. Undersøgelsen viste ingen signifikante forskelle mellem Resolor og placebo for nogen af doserne på grundlag af gennemsnitlige QT-målinger og analyse af afvigende værdier. Resultaterne af to placebokontrollerede QT-studier blev dermed bekræftet. I dobbeltblindede kliniske studier var incidensen af QT-relaterede bivirkninger og ventrikulære arytmier lav og sammenlignelig med placebo.

#### Pædiatrisk population

Resolors virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 18 år) med funktionel obstipation blev undersøgt i et 8 ugers, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (N = 213) efterfulgt af et 16-ugers åbent komparatorkontrolleret (polyethylenglycol 4000) studie på op til 24 uger (N = 197). Den administrerede startdosis var 0,04 mg/kg/dag, der blev titreret til mellem 0,02 og 0,06 mg/kg/dag (til maksimalt 2 mg dagligt), til børn med en vægt på  $\leq 50$  kg og blev givet som en



oral opløsning af Resolor eller tilsvarende placebo. Børn med en vægt på > 50 kg fik Resolor-tabletter 2 mg/dag eller tilsvarende placebo.

Behandlingsrespons blev defineret som gennemsnitligt  $\geq 3$  spontane afføringer (SBM) om ugen og et gennemsnitligt antal episoder med fækal inkontinens på  $\leq 1$  pr. 2 uger. Resultaterne af studiet viste ingen forskel i effekten mellem Resolor og placebo med responsrater på henholdsvis 17 % og 17,8 % ( $p=0,9002$ ). Resolor blev generelt tolereret godt. Forekomsten af patienter med mindst 1 bivirkning, der var opstået som følge af behandlingen (*treatment-emergent adverse event*, TEAE), var ens i Resolor-gruppen (69,8 %) og placebogruppen (60,7 %). Sikkerhedsprofilen for Resolor hos børn var overordnet den samme som hos voksne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Prucaloprid absorberes hurtigt; efter en enkelt peroral dosis på 2 mg hos raske forsøgspersoner blev  $C_{max}$  nået i løbet af 2-3 timer. Den absolutte orale biotilgængelighed er > 90 %. Samtidig indtagelse af føde påvirker ikke prucaloprids orale biotilgængelighed.

### Fordeling

Prucaloprid distribueres ekstensivt og har et *steady state*-fordelingsvolumen ( $V_{d,ss}$ ) på 567 liter. Prucaloprids plasmaproteinbinding er cirka 30 %.

### Biotransformation

Den væsentligste elimination af prucaloprid sker ikke ved metabolisme. *In vitro*-studier har vist, at den humane levermetabolisme er meget langsom, og der findes kun små mængder metabolitter. I en undersøgelse med oral dosering af radioaktivt mærket prucaloprid hos mennesker blev der fundet små mængder af syv metabolitter i urin og fæces. Den kvantitativt vigtigste metabolit i ekskretterne, R107504, tegnede sig for 3,2 % og 3,1 % af dosen i henholdsvis urin og fæces. Andre metabolitter, der blev identificeret og kvantificeret i urin og fæces, var R084536 (dannet ved N-dealkylering), der tegnede sig for 3 % af dosen, og hydroxylerings- (3 % af dosen) og N-oxidationsprodukter (2 % af dosen). Uomdannet aktivt stof udgjorde cirka 92-94 % af den totale radioaktivitet i plasma. R107504, R084536 og R104065 (dannet ved O-demethylering) blev identificeret som mindre væsentlige metabolitter i plasma.

### Elimination

En stor del af det aktive stof udskilles uomdannet (60-65 % af den indgivne dosis i urin og cirka 5 % i fæces). Renal udskillelse af uomdannet prucaloprid sker ved både passiv filtration og aktiv sekretion. Plasmaclearance af prucaloprid er i gennemsnit 317 ml/min. Den terminale halveringstid for stoffet er cirka én dag. Steady state nås inden for tre til fire dage. Ved behandling én gang dagligt med 2 mg prucaloprid fluktuerede steady state-plasmakoncentrationerne mellem 2,5 ng/ml og 7 ng/ml som henholdsvis laveste og højeste værdi. Akkumulationsratioen efter én gang daglig dosering varierede fra 1,9 til 2,3. Prucaloprids farmakokinetik er dosisproportional inden for og over det terapeutiske interval (testet op til 20 mg). Prucaloprid én gang dagligt har under forlænget behandling udvist tidsafhængig kinetik.

### Særlige populationer

#### Populationsfarmakokinetik

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den tilsyneladende totale clearance af prucaloprid korrelerede med kreatininclearance, men at alder, kropsvægt, køn og race ingen indflydelse havde.

#### Ældre personer

Efter dosering med 1 mg én gang dagligt var maksimumplasmakoncentrationen af og AUC for prucaloprid 26 % til 28 % højere hos ældre personer end hos unge voksne. Denne virkning kan tilskrives nedsat nyrefunktion hos ældre personer.

### Nedsat nyrefunktion

Sammenlignet med studiepersoner med normal nyrefunktion var plasmakoncentrationerne af prucaloprid efter en enkelt 2 mg-dosis i gennemsnit henholdsvis 25 % og 51 % højere hos studiepersoner med let nedsat ( $Cl_{CR}$  50-79 ml/min) og moderat nedsat ( $Cl_{CR}$  25-49 ml/min) nyrefunktion. Hos studiepersoner med svært nedsat nyrefunktion ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) var plasmakoncentrationerne 2,3 gange niveauet hos raske studiepersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Nedsat leverfunktion

Ikke-renal elimination bidrager til cirka 35 % af den totale elimination. I et lille farmakokinetisk studie var  $C_{max}$  og AUC for prucaloprid i gennemsnit 10-20 % højere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske personer (se pkt. 4.2 og 4.4).

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev gennemført en udvidet række af sikkerhedsfarmakologiske studier. De fokuserede især på kardiovaskulære parametre, men viste ingen relevante ændringer i hæmodynamiske og ekg-afledte parametre (QTc). Undtagelsen herfra var en beskedent stigning i hjerterytme og blodtryk observeret hos bedøvede svin efter intravenøs administration og en stigning i blodtryk hos hunde ved bevidsthed efter intravenøs administration af en bolus-dosis, hvilket ikke sås hverken hos bedøvede hunde eller efter oral administration hos hunde, der nåede lignende plasmaniveauer. Et toksicitetsstudie med subkutan administration hos nyfødte/unge med en alder på 7-55 dage medførte et NOAEL (*no observed adverse effect level*) på 10 mg/kg/dag.  $AUC_{0-24h}$  eksponeringsratioerne ved NOAEL vs. menneskebørn (behandlet med cirka 0,04 mg/kg dagligt) var mellem 21 og 71, hvilket giver en tilstrækkelig sikkerhedsmargen for den kliniske dosis.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloid silica  
Magnesiumstearat

#### Tabletovertræk:

Hypromellose  
Lactosemonohydrat  
Triacetin  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Jernoxid, rød (E172)  
Jernoxid, gul (E172)  
Indigocarmin aluminium lake (E 132)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i det originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium perforerede enkeltdosisblister (kalendermærket) indeholdende 7 tabletter. Hver pakning indeholder 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. oktober 2009  
Dato for seneste fornyelse: 06 juni 2014

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

Der skal fremsendes en opdateret RMP årligt indtil fornyelse.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Resolor 1 mg filmovertrukne tabletter  
prucaloprid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 1 mg prucaloprid (som succinat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukne tabletter  
84 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i det originale blisterkort for at beskytte mod fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Resolor 1 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

ÆSKE

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Resolor 2 mg filmovertrukne tabletter  
prucaloprid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2 mg prucaloprid (som succinat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 filmovertrukne tabletter  
14 x 1 filmovertrukne tabletter  
28 x 1 filmovertrukne tabletter  
84 x 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i det originale blisterkort for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Resolor 2 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Resolor 1 mg tabletter  
prucaloprid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP.:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Resolor 2 mg tabletter  
prucaloprid

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP.:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Resolor 1 mg filmovertrukne tabletter**

### **Resolor 2 mg filmovertrukne tabletter**

prucaloprid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Resolor
3. Sådan skal du tage Resolor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Resolor indeholder det aktive stof prucaloprid.

Resolor tilhører en gruppe lægemidler, der øger tarmbevægelserne (gastrointestinale prokinetika). Det virker på tarmens muskelvæg og bidrager til at genskabe tarmens normale funktion. Resolor anvendes til behandling af kronisk forstoppelse hos voksne, hvor afføringsmidler ikke virker godt nok.

Bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Resolor**

##### **Tag ikke Resolor:**

- hvis du er allergisk over for prucaloprid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Resolor (angivet i punkt 6).
- hvis du er i dialyse
- hvis du lider af perforation eller tillukning af tarmvæggen eller svær betændelse i tarmkanalen såsom Crohns sygdom, ulcerøs colitis (sårdannelse og betændelse i tyktarmen) eller toksisk megakolon/megarektum (kraftig udvidelse af tyktarmen/endetarmen).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du tager Resolor.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Resolor og fortæl det til lægen:

- hvis du lider af svær nyresygdom
- hvis du lider af svær leversygdom
- hvis du i øjeblikket går til kontrol hos en læge på grund af en alvorlig sygdom såsom lunge- eller hjertesygdom, problemer med nervesystemet eller psykiske problemer, kræft, aids eller hormonforstyrrelser.

Hvis du lider af meget slem diarré, virker dine p-piller muligvis ikke korrekt, og du anbefales derfor at bruge et ekstra præventionsmiddel. Se oplysningerne i indlægssedlen for den p-pille, som du bruger.

### **Brug af anden medicin sammen med Resolor**

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

### **Brug af Resolor sammen med mad og drikke**

Resolor kan tages sammen med eller uden mad og drikke når som helst i løbet af dagen.

### **Graviditet og amning**

Resolor bør ikke anvendes under graviditet.

- Fortæl det til lægen, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Anvend en sikker præventionsmetode, mens du tager Resolor, for at undgå graviditet.
- Hvis du bliver gravid under behandlingen med Resolor, skal du fortælle det til lægen.

Prucaloprid kan udskilles i mælken ved amning. Amning anbefales ikke under behandling med Resolor. Tal med lægen om dette.

Spørg din læge eller apoteket til råds, inden du tager nogen form for medicin.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Resolor påvirker din evne til at færdes sikkert i trafikken og betjene maskiner. Resolor kan dog forårsage svimmelhed og træthed, især på den første dag af behandlingen, og dette kan påvirke trafik- og arbejdssikkerheden.

### **Resolor indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Resolor**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket. Tag Resolor hver dag i så lang tid, som din læge har ordineret.

Lægen vil muligvis undersøge din sygdom og fordelen ved forlænget behandling på ny efter de første 4 uger og derefter med regelmæssige intervaller.

Den sædvanlige dosis Resolor til de fleste patienter er én 2 mg-tablet én gang dagligt.

Hvis du er over 65 år, eller hvis du har en alvorlig leversygdom, er startdosis én 1 mg-tablet én gang dagligt. Din læge kan øge dosis til 2 mg én gang dagligt efter behov.

Din læge kan også anbefale en lavere dosis på én 1 mg-tablet én gang dagligt, hvis du lider af en svær nyresygdom.

Indtagelse af en højere dosis end anbefalet får ikke medicinen til at virke bedre.

Resolor er kun til voksne og bør ikke tages af børn og unge under 18 år.

### **Hvis du har taget for mange Resolor**

Det er vigtigt, at du tager præcis den dosis, som din læge har ordineret. Hvis du har taget for mange Resolor-tabletter, er det muligt, at du får diarré, hovedpine og/eller kvalme. I tilfælde af diarré skal du sørge for at drikke rigeligt vand.



### **Hvis du har glemt at tage Resolor**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet. Tag blot den næste dosis til sædvanlig tid.

### **Hvis du holder op med at tage Resolor**

Hvis du holder op med at tage Resolor, kan symptomerne på forstoppelse komme igen.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne optræder især i starten af behandlingen og forsvinder typisk inden for nogle få dage ved fortsat behandling.

Følgende meget almindelige bivirkninger er blevet indberettet (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer): hovedpine, kvalme, diarré og mavesmerter.

Følgende almindelige bivirkninger er blevet rapporteret (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): nedsat appetit, svimmelhed, opkastning, fordøjelsesforstyrrelser (dyspepsi), luft i maven, unormale tarmlyde, træthed.

Følgende ikke almindelige bivirkninger er også set (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): rystelser, hjertebanken, blødning fra endetarmen, hyppig vandladning (pollakisuri), feber og utilpashed. Hvis du får kraftig hjertebanken, skal du sige det til din læge.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i det originale blisterkort for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Resolor indeholder:**

Aktivt stof: prucaloprid.

Én filmovertrukket tablet Resolor 1 mg indeholder 1 mg prucaloprid (som succinat).

Én filmovertrukket tablet Resolor 2 mg indeholder 2 mg prucaloprid (som succinat).

Øvrige indholdsstoffer:

Lactosemonohydrat (se afsnit 2), mikrokrystallinsk cellulose, kolloid silica, magnesiumstearat, hypromellose, triacetin, titaniumdioxid (E 171) og macrogol. 2 mg-tabletten indeholder også rødt jernoxid (E 172), gult jernoxid (E 172) og indigocarmin aluminium lake (E132).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Resolor 1 mg filmovertrukne tabletter er hvide til råhvide, runde tabletter mærket med 'PRU 1' på den ene side.

Resolor 2 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde tabletter mærket med 'PRU 2' på den ene side.

Resolor fås i aluminium/aluminium perforerede enkeltdosisblisterkort (mærket med ugedagene) indeholdende 7 tabletter. Hver pakning indeholder 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irland

Tlf: +44(0)1256 894 959

E-mail: [medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)

### **Fremstiller**

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Belgien

Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen

I-04100 Borgo San Michele (Latina)

Italien

**Denne indlægsseddel blev senest ændret.**

Du kan finde yderligere information om Resolor på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.