

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Resolor 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVA AINE JA SEN MÄÄRÄ

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg prukalopridia (sukkinaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 142,5 mg laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”PRU 1”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Resolor on tarkoitettu kroonisen ummetuksen oireenmukaiseen hoitoon aikuisille, joilla laksatiivihoidosta ei ole ollut riittävää apua.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuisille:* 2 mg kerran päivässä voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman sitä mihin tahansa vuorokaudenaikaan.

Prukalopridin erityisen vaikutustavan ansiosta (suolensisältöä eteenpäin vievän liikkeen lisääminen) 2 mg:aa suuremman päiväannoksen ei katsota lisäävän tehoa.

Jos prukalopridin ei ole havaittu tehoavan kerran päivässä otettuna neljän hoitoviikon jälkeen, potilas on tutkittava uudestaan ja hoidon jatkamisen hyödyt on arvioitava.

Kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa prukalopridin on osoitettu tehoavan enintään kolmen kuukauden ajan. Yli kolmen kuukauden kestävä tehoa ei ole osoitettu lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa (katso kohta 5.1). Pitkäaikaisessa hoidossa hyötyjä on arvioitava säännöllisesti.

#### Erityispotilasryhmät

*Iäkkäät henkilöt (>65 vuotta):* Aloitusannos on 1 mg kerran päivässä (katso kohta 5.2); annosta voidaan tarvittaessa suurentaa kerran päivässä otettavaan 2 mg:n annokseen.

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille annos on 1 mg kerran päivässä (katso kohdat 4.3 ja 5.2). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh luokka C) sairastavien potilaiden aloitusannos on 1 mg kerran päivässä jota voidaan nostaa 2 mg:aan tarpeen

mukaan tehon parantamiseksi silloin, kun 1 mg:n annos on hyvin siedetty (katso kohdat 4.4 ja 5.2). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

*Pediatriset potilaat:* Resoloria ei pidä käyttää lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 5.1).

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, jotka on lueteltu kohdassa 6.1.
- Dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta.
- Suolenseinämän rakenteellisesta tai toiminnallisesta häiriöstä johtuva suolen puhkeama tai tukkeuma, suolen mekaaninen tukkeuma, vaikeat suoliston tulehdussairaudet, kuten Crohnin tauti, haavainen koliitti tai koolonin toksinen laajentuma / laajentunut peräsuoli.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Prukalopridi erittyy pääasiassa munuaisten kautta (katso kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan 1 mg:n annosta (katso kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Resoloria vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C), sillä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti (ks. kohta 4.2).

Resolorin turvallisuudesta ja tehosta potilaille, joilla on samanaikaisesti jokin muu vaikea ja kliinisesti epävakaa sairaus (esimerkiksi sydän- ja verenkiertoelimistön ja keuhkojen sairaudet, hermostolliset tai psyykkiset sairaudet, syöpä, aids tai muut umpierityssairaudet), on rajallisesti tietoa. Määrättäessä Resoloria näistä sairauksista kärsiville potilaille on noudatettava varovaisuutta, erityisesti silloin, kun sitä käytetään potilaille, joilla on ollut rytmihäiriöitä tai iskeeminen sydänsairaus.

Voimakkaan ripulin ilmetessä suun kautta otettavien ehkäisytablettien teho voi heikentyä. Tällöin muun lisäehkäisy menetelmän käyttö on suositeltavaa sen varalta, että suun kautta otettavan ehkäisytehon tehosta ei voida olla varmoja (katso lisätietoja ehkäisytablettien pakkausselosteesta ja lääkemääräyksestä).

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Prukalopridilla on vähäinen farmakokineettinen yhteisvaikutuspotentiaali. Se erittyy suurimmalta osalta muuttumattomana virtsaan (noin 60 % annoksesta) ja sen metabolia *in vitro* on hyvin hidas.

Asianmukaisilla terapeuttisilla annoksilla prukalopridi ei estänyt spesifejä CYP450-aktiiviteetteja ihmisen maksamikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa.

Vaikka prukalopridi saattaa olla heikko P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti, se ei ole P-gp:n estäjä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

#### Prukalopridin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Erytromysiinin plasmapitoisuuksissa todettiin 30 %:n nousua prukalopridin samanaikaisen annostelun yhteydessä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvä.

Prukalopridilla ei ollut kliinisesti oleellisia vaikutuksia varfariinin, digoksiinin, alkoholin, paroksetiinin eikä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset prukalopridin farmakokinetiikkaan

Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa päivässä), joka on potentti CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä, suurensi systeemistä altistusta prukalopridille noin 40 prosenttia. Vaikutus on kuitenkin liian pieni ollakseen kliinisesti oleellinen. Muilla voimakkailla P-gp:n estäjillä, kuten verapamiililla, siklosporiinilla ja kinidiinillä, voi olla samanlainen yhteisvaikutus prukalopridin kanssa.

Terapeuttisina annoksina probenesidi, simetidiini, erytromysiini ja paroksetiini eivät vaikuttaneet prukalopridin farmakokinetiikkaan.

#### **4.6 Hedelmällisyys raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä prukalopridihoidon aikana.

##### Raskaus

Prukalopridin käytöstä raskauden aikana on saatavana rajallisesti tietoa. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu spontaaneja keskenmenoja, vaikkakin tapauksissa, joissa on ollut myös muita riskitekijöitä, prukalopridin merkitystä ei tunneta. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista lisääntymistoksista vaikutuksista esimerkiksi raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. 5.3). Resolorin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Eräissä ihmistutkimuksissa on osoitettu, että prukalopridi erittyy rintamaitoon. Terapeuttisina annoksina Resolorin ei kuitenkaan oleteta vaikuttavan vastasyntyneisiin/vauvoihin, joita imetetään. Koska Resolorin käytön vaikutuksesta aktiivisesti imettäviin naisiin ei ole saatavana tietoa, on päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Resolori-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet osoittavat, että prukalopridi ei vaikuta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Resolorilla saattaa olla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu huimausta ja väsymystä etenkin hoidon ensimmäisenä päivänä (katso kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yhteisanalyysissa oli mukana 17 lumelääkekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta, joissa Resoloria annettiin suun kautta noin 3 300 potilaalle, jotka kärsivät kroonisesta ummetuksesta. Näistä yli 1 500 potilaalle Resoloria annettiin suositeltu 2 mg:n päiväannos ja noin 1 360 potilaalle annettiin 4 mg:n päiväannos prukalopridia. Yleisimmät 2 mg:n Resolori-hoitoon liittyvät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky (17,8 %) ja maha-suolikanavan oireet (vatsakipu (13,7 %), pahoinvointi (13,7 %) ja ripuli (12,0 %)). Haittavaikutukset ilmenevät useimmiten hoidon alussa, ja tavallisesti ne häviävät, kun hoitoa on jatkettu muutama päivä. Muita haittavaikutuksia on ilmoitettu satunnaisesti.

Haittavaikutukset ovat suurimmaksi osaksi olleet lieviä tai keskivaikeita.

##### Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa lääkevalmistetta käytettiin suositeltuna 2 mg:n annoksena, ilmoitettiin seuraavat haittavaikutukset niiden esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden

mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheys on laskettu 17 lumelääkekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta sisältävän yhteisanalyysin perusteella.

<b>Taulukko 1: Resoloriin liittyvät haittavaikutukset</b>		
<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Vapina, migreeni
Sydän	Melko harvinainen	Palpitaatiot
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, vatsakipu
	Yleinen	Oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat, epätavalliset suolistoaänet
	Melko harvinainen	Peräsuolen verenvuoto
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Tihentynyt virtsaamistarve
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
	Melko harvinainen	Pyreksia, huonovointisuus

#### Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Hoidon ensimmäisen päivän jälkeen yleisimpiä haittavaikutuksia ilmoitettiin yhtä paljon (esiintyvyydessä enintään 1 prosentin ero prukalopridin ja lumelääkkeen välillä) sekä Resolor- että lumelääkehoidon aikana. Poikkeuksena olivat pahoinvointi ja ripuli, joita esiintyi Resolor-hoidon aikana edelleen yleisemmin mutta ryhmien välinen ero (pahoinvointi 1,3 % ja ripuli 4,3 %) oli pienempi.

Sydämentykytyksistä ilmoitettiin 0,7 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista, 0,9 prosentilla 1 mg prukalopridia saaneista potilaista, 0,9 prosentilla 2 mg prukalopridia saaneista potilaista ja 1,9 prosentilla 4 mg prukalopridia saaneista potilaista. Enemmistö potilaista jatkoi prukalopridin käyttämistä. Kuten minkä tahansa uuden oireen ilmetessä, potilaiden tulee keskustella ensimmäisen kerran ilmenevistä sydämentykytyksistä hoitavan lääkärin kanssa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että prukalopridia siedettiin hyvin nostettaessa annosta 20 mg:n päiväannokseen (suositeltua terapeutista annosta kymmenkertaisesti suurempi annos). Yliannostuksesta voi seurata päänsärkyä, pahoinvointia ja ripulia. Nämä oireet ovat perua prukalopridin tunnettujen farmakodynaamisten vaikutusten liiallisuudesta. Resolorin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta tulee hoitaa oireenmukaisesti; tarvittaessa on

aloitettava tukitoimenpiteet. Ripulin tai oksentamisen aiheuttama liiallinen nestehukka saattaa edellyttää elektrolyyttihäiriöiden hoitamista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ummetuslääkkeet, ATC-koodi: A06AX05.

#### Vaikutusmekanismi

Prukalopridi on dihydrobentsofuraani-karboksamidi, joka toimii mahasuolikanavassa prokineettisesti. Prukalopridi on selektiivinen ja sillä on voimakas affiniteetti serotoniini 5-HT<sub>4</sub>-reseptorin agonistiin, mikä todennäköisesti selittää sen prokineettiset vaikutukset. *In vitro* -tutkimuksissa affiniteettia muihin reseptoreihin havaittiin vasta pitoisuuksilla, jotka ylittivät sen 5-HT<sub>4</sub>-reseptorin affiniteetin vähintään 150-kertaisesti. Rotilla tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa prukalopridi aiheutti hyperprolaktinemiaa 5 mg:aa kiloa kohden ylittävillä annoksilla (30–70-kertainen ja sitä suurempi kliininen altistus). Tämä johtui antagonistisesta vaikutuksesta D<sub>2</sub>-reseptorissa.

Koirilla prukalopridi muuttaa koolonin liikkuvuutta serotoniini 5-HT<sub>4</sub>-reseptorin stimulaation kautta: se stimuloi koolonin proksimaalista liikkuvuutta, parantaa sitä mahalaukussa ja pohjukaissuolessa sekä nopeuttaa mahalaukun viivästynyttä tyhjentymistä. Lisäksi prukalopridi aiheuttaa voimakkaita siirtyviä supistuksia. Nämä vastaavat suolensisällön liikkeitä ihmisillä, ja ne saavat aikaan pääasiallisen ponnistusvoiman ulostamista varten. Koirilla havaitut vaikutukset maha-suolikanavassa liittyvät selektiivisten 5-HT<sub>4</sub>-reseptoriantagonistien estävään vaikutukseen, mikä osoittaa, että 5-HT<sub>4</sub>-reseptorien selektiivinen toiminta saa aikaan havaitut vaikutukset.

Nämä prukalopridin farmakodynaamiset vaikutukset on vahvistettu kroonista ummetusta sairastavilla ihmisillä käyttämällä manometriaa avoimessa satunnaistetussa vaihtovuoroisessa lukijasokkoutetussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin 2 mg:n prukalopridihoidon ja osmoottisen laksatiivin vaikutusta koolonin liikkuvuuteen. Liikkuvuus määritettiin koolonin korkean amplitudin etenevien supistusten (HAPC eli voimakkaiden siirtyvien supistusten) määrän perusteella. Verrattuna osmoottiseen vaikutukseen perustuvaan ummetushoitoon prokineettinen stimulaatio prukalopridilla lisäsi koolonin liikkuvuutta, joka mitattiin HAPC-supistusten määränä ensimmäisen 12 tunnin aikana tutkimuslääkkeen ottamisen jälkeen. Tämän vaikutusmekanismin kliinistä merkitystä tai hyötyä verrattuna muihin laksatiiveihin ei tutkittu.

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

##### Aikuiset

Resolorin tehokkuus on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui kroonisesta ummetuksesta kärsiviä henkilöitä (n=1 279 Resolor-ryhmässä, 1 124 naista, 155 miestä). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tutkittiin Resolorin annostusta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksina kerran päivässä otettuna. Ensimmäinen tehokkuuden päätetapahtuma oli niiden potilaiden määrä (%), joiden suolen toiminta normalisoitui; normaaliksi toiminnaksi määritettiin keskimäärin kolme tai useampaa spontaania, täydellistä ulostuskertaa (spontaneous, complete bowel movements SCBM) viikossa 12 viikon hoitojakson aikana.

Niiden naispotilaiden osuus, jotka eivät laksatiiveilla onnistuneet saamaan riittävää helpotusta, ja jotka suositellulla 2 mg:n Resolor-annoksella (n=458) saavuttivat keskimäärin  $\geq 3$  täydellistä ulostuskertaa (SCBM, *spontaneous, complete bowel movements*), oli 31,0 % (viikko 4) ja 24,7 % (viikko 12). Lumelääkettä saaneiden osuudet olivat 8,6 % (viikko 4) ja 9,2 % (viikko 12). Tärkeimmän toissijaisen tehokkuuden päätetapahtuman eli kliinisesti merkitsevän  $\geq 1$  viikoittaisen SCBM:n parannuksen saavutti 51,0 % (viikko 4) ja 44,2 % (viikko 12) niistä potilaista, jotka saivat 2 mg Resoloria. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 21,7 % (viikko 4) ja 22,6 % (viikko 12).

Resolorin vaikutus spontaaneihin ulostuskertoihin (SBM, *spontaneous bowel movements*) osoittautui myös tilastollisesti paremmaksi kuin lumelääkkeen vaikutus sillä osalla potilaita, joilla ulostuskerrat lisääntyivät  $\geq 1$  SBM/viikko 12 viikon pituisen hoitajakson aikana. Viikolla 12 Resolor-hoitoa 2 mg:n päiväannoksilla saaneista potilaista 68,3 %:lla ulostuskerrat lisääntyivät keskimäärin  $\geq 1$  SBM/viikko verrattuna 37,0 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla ( $p < 0,001$  vs. lumelääke).

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa Resolor-hoito helpotti merkittävästi myös validoituja ja sairauskohtaisesti määriteltyjä, mitattavia oireita (PAC-SYM), mukaan luettuina vatsan alueeseen (turvotus, epämukava tunne, kipu ja kouristukset), ulostamiseen (epätäydelliset ulostuskerrat, väärä hälytys, pinnistaminen, liian kova, liian pieni) ja peräsuoleen liittyvät oireet (kivuliaat ulostukset, polttava tunne, verenvuoto/repeytymä), joita arvioitiin viikolla 4 ja viikolla 12. Viikolla 4 potilaista, joilla oli parannusta  $\geq 1$  lähtökohtaan verrattuna PAC-SYM -ala-asteikoissa, parannusta vatsan alueen oireissa oli 41,3 %:lla, ulostamiseen liittyvissä oireissa 41,6 %:lla ja peräsuoleen liittyvissä oireissa 31,3 %:lla 2 mg Resoloria saaneista potilaista, kun vastaavat luvut lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 26,9 %, 24,4 % ja 22,9 %. Samankaltaisia tuloksia saatiin viikolla 12: 43,4 %, 42,9 % ja 31,7 % 2 mg Resoloria saaneilla potilailla sekä 26,9 %, 27,2 % ja 23,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla ( $p < 0,001$  vs. lumelääke).

Merkittävää parannusta havaittiin myös elämänlaatua koskevissa arvioinneissa, joissa arvioitiin tyytyväisyyttä hoitoon ja ulostamistapoihin, fyysistä ja psykososiaalista epämukavuuden tunnetta sekä huolia ja huolenaiheita viikkojen 4 ja 12 arviointiajankohdan pisteissä. Viikolla 4 niiden potilaiden osuus, joilla oli parannusta  $\geq 1$  lähtökohtaan verrattuna ummetukseen liittyvää elämänlaatua koskevassa ala-asteikossa (PAC-QOL, *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*), oli 47,7 % Resolor-hoitoa 2 mg saaneista potilaista verrattuna 20,2 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Samankaltaisia tuloksia saatiin viikolla 12: 46,9 % potilaista, jotka olivat saaneet 2 mg Resoloria verrattuna 19,0 %:iin potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkettä ( $p < 0,001$  vs. lumelääke).

Lisäksi Resolorin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä miespuolisilla kroonista ummetusta sairastavilla potilailla arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (N=370). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin: tilastollisesti merkittävästi suuremmalla prosentuaalisella osuudella Resolor-ryhmän potilaista (37,9 %) oli keskimäärin  $\geq 3$  spontaania täydellistä ulostuskertaa (SCBM) viikossa verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) tutkimuksen 12 viikon kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana. Resolorin turvallisuusprofiili oli vastaava kuin naispuolisilla potilailla.

#### Pitkäaikaistutkimus

Resolorin tehoa ja turvallisuutta kroonisesta ummetuksesta kärsivillä potilailla (iältään  $\geq 18$ -vuotiaita) arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (N=361). Niiden potilaiden osuudella, joilla oli keskimäärin  $\geq 3$  spontaania täydellistä ulostuskertaa (SCBM, *spontaneous complete bowel movement*) viikossa (eli vasteen saaneilla) 24 viikon kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana, ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,367$ ) Resolorilla (25,1 %) ja lumelääkkeellä (20,7 %) hoidettujen ryhmien välillä. Hoitoryhmien välinen ero keskimääräisessä  $\geq 3$  ulostuskerrassa/viikko ei ollut tilastollisesti merkitsevä viikkojen 1–12 aikana, mikä ei pidä yhtä viiden muun satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, 12 viikon lumelääkekontrolloidun monikeskustutkimuksen kanssa, jotka osoittivat tehokkuutta aikuispotilailla tänä aikana. Tutkimus katsotaan tästä syytä tuloksettomaksi tehokkuuden suhteen. Kaikki tutkimustiedot, mukaan lukien muiden kaksoissokkoutettujen, lumelääkekontrolloitujen 12 viikon tutkimusten tiedot, tukevat kuitenkin Resolorin tehokkuutta. Resolorin turvallisuusprofiili tässä 24 viikon tutkimuksessa sopi yhteen aikaisemmissa 12 viikon tutkimuksissa todetun profiilin kanssa.

Resolorin ei ole todettu aiheuttavan rebound-ilmiötä tai riippuvuutta.

#### TOT-tutkimus

Resolorin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin perusteellisessa QT-tutkimuksessa, jossa prukalopridia käytettiin terapeuttisina annoksina (2 mg) ja sitä suurempina annoksina (10 mg). Näitä verrattiin lumelääkkeen vaikutukseen ja positiiviseen kontrolliin. Tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja

Resolorin ja lumelääkkeen välillä kummallakaan annoksella QT-mittausten keskiarvojen ja vieraiden havaintojen analyysin perusteella. Tämä vahvisti kahden lumelääkekontrolloidun QT-tutkimuksen tulokset. Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa QT-aikaan liittyvien haittavaikutusten ja kammiooperäisten rytmihäiriöiden esiintyvyys oli vähäistä ja verrattavissa lumelääkkeeseen.

### Pediatriset potilaat

Resolorin tehoa ja turvallisuutta toiminnallisesta ummetuksesta kärsivillä pediatrisilla potilailla (iältään 6 kuukautta – 18 vuotta) arvioitiin 8 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (N=213), jota seurasi 16 viikon avoin verrokkikontrolloitu (polyetyleeniglykoli 4000) tutkimus korkeintaan 24 viikon ajan (N=197). Annettu aloitusannos oli 0,04 mg/kg/vrk, joka titrattiin välille 0,02–0,06 mg/kg/vrk (korkeintaan 2 mg vuorokaudessa) 50 kg tai vähemmän painaville lapsille ja annettiin Resolorin tai vastaavan lumelääkkeen liuksena suun kautta. Yli 50 kg painavat lapset saivat Resolor-tabletteja tai vastaavaa lumelääkettä 2 mg/vrk.

Hoitovaste määritettiin keskimääräisenä kolmena tai useampana spontaanina täydellisenä ulostuskertana (SCBM, spontaneous, complete bowel movement) viikossa ja keskimääräisenä ulosteinkontinenssien lukumääränä, joka oli yksi tai vähemmän kahden viikon aikana. Tutkimuksen tulokset eivät osoittaneet eroa tehossa Resolorin ja lumelääkkeen välillä vasteiden ollessa 17% Resolorilla ja 17,8% lumelääkkeellä (P= 0.9002). Prukaloopridi oli yleensä hyvin siedetty. Niiden tutkittavien esiintymistiheys, joilla oli vähintään yksi hoidon aikana ilmennyt haittavaikutus (TEAE), oli samankaltainen Resolor-hoitoryhmässä (69,8%) ja lumelääkehoitoryhmässä (60,7%). Kaiken kaikkiaan Resolorin turvallisuusprofiili lapsilla oli samanlainen kuin aikuisilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Prukaloopridi imeytyy nopeasti; terveiden henkilöiden suun kautta ottaman 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen  $C_{max}$ -arvo saavutettiin 2–3 tunnin kuluessa. Absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on > 90 prosenttia. Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta prukaloopridin oraaliseen hyötyosuuteen.

### Jakautuminen

Prukaloopridi jakaantuu laajasti, ja sen vakaan tilan jakaantumistilavuus ( $V_{d,ss}$ ) on 567 litraa. Prukaloopridista sitoutuu plasman proteiineihin noin 30 prosenttia.

### Biotransformaatio

Metabolia ei ole prukaloopridin pääasiallinen eliminaatioreitti. *In vitro* -tutkimuksissa metaboloituminen ihmisen maksassa on hyvin hidasta, ja metaboliitteja löydetään vain vähäisessä määrin. Tutkimuksessa, jossa ihmiselle annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä prukaloopridia, virtsasta ja ulosteesta löydettiin pieniä määriä seitsemää metaboliittia. Määrällisesti eniten erittyvän metaboliitin, R107504:n, osuus oli 3,2 % virtsassa ja 3,1 % ulosteessa. Muita virtsasta ja ulosteesta tunnistettuja ja mitattuja metaboliitteja olivat R084536 (syntyy N-dealkylaation tuloksena; osuus 3 %), hydroksylaatio tuotteet (osuus 3 %) sekä N-oksidaatio tuotteet (osuus 2 %). Muuttumattoman vaikuttavan aineen osuus oli noin 92–94 prosenttia plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. R107504, R084536 ja R104065 (syntyy O-demetylaation tuloksena) olivat plasman metaboliitteja, joita löytyi vähäisessä määrin.

### Eliminaatio

Suuri osa vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana (60–65 prosenttia otetusta annoksesta virtsaan ja noin 5 prosenttia ulosteeseen). Muuttumattoman prukaloopridin erittyminen munuaisten kautta tapahtuu sekä passiivisen suodattamisen että aktiivisen erittymisen avulla. Prukaloopridin plasmapuhdistuma on keskimäärin 317 ml/min. Sen terminaalinen puoliintumisaika on noin yksi päivä. Vakaa tila saavutetaan kolmen tai neljän päivän kuluessa. Kerran päivässä otetulla 2 mg:n annoksella prukaloopridin vakaan tilan plasmapitoisuudet vaihtelevat matalimman ja korkeimman arvon, 2,5 ja 7 ng/ml, välillä. Kerran päivässä otetulla annoksella kertymisaste vaihteli välillä 1,9–2,3. Prukaloopridin farmakokinetiikka on annoksen mukaan terapeuttisen alueen sisällä ja sen ulkopuolella (testattu 20 milligrammaan saakka). Kerran päivässä otettuna prukaloopridin kinetiikka on aikasidonnaista pitkäkestoisen hoidon aikana.



## Erityispopulasryhmät

### Populaatiofarmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että prukalopridin kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, mutta iällä, painolla, sukupuolella tai rodulla ei ollut vaikutusta.

### Iäkkäät henkilöt

Kerran päivässä otetulla 1 mg:n annoksella prukalopridin huippupitoisuudet plasmassa ja AUC-arvo iäkkäillä henkilöillä olivat 26–28 prosenttia korkeampia kuin nuorilla aikuisilla. Tämä johtuu iäkkäiden henkilöiden heikentyneestä munuaisten toiminnasta.

### Munuaisten vajaatoiminta

Verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, lievää ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/min) ja keskivaikeaa ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla prukalopridin plasmapitoisuudet yhden 2 mg:n annoksen jälkeen olivat keskimäärin 25 ja 51 prosenttia korkeampia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) sairastavilla potilailla plasmapitoisuudet olivat 2,3-kertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus on noin 35 prosenttia kokonaiseliminaatiosta. Pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa prukalopridin  $C_{max}$  ja AUC olivat keskimäärin 10–20 % korkeammat kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenista potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehittymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Laajat tutkimukset farmakologisesta turvallisuudesta, joissa painotettiin erityisesti kardiovaskulaarisia parametreja, eivät osoittaneet merkittäviä muutoksia hemodynaamikassa ja EKG:sta johdetuissa parametreissa (QTc). Poikkeuksena oli sydämensykkeen ja verenpaineen vähäinen nousu nukutetuilla sioilla lääkevalmisteen suonensisäisen annostelun jälkeen, sekä verenpaineen nousu tajuissaan olevilla koirilla suonensisäisen boluksen jälkeen; tätä ei havaittu nukutetuilla koirilla tai annettaessa lääkevalmistetta suun kautta koirille, joiden plasmapitoisuudet olivat samankaltaiset. 7–55 päivän ikäisille rotille suoritetussa ihonalaisessa vastasyntyneiden/pentujen toksisuustutkimuksessa saatiin NOAEL-arvoksi 10 mg/kg/päivä.  $AUC_{0-24h}$ -altistusasteet NOAEL-arvolla verrattuna ihmislapsiin (joille annosteltiin päivittäin noin 0,04 mg/kg) vaihtelivat välillä 21 ja 71, mikä antaa riittävät turvallisuusmarginaalit kliinisille annoksille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällys

Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti  
Triasetiini  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kerta-annokselliset alumiini/alumiiniset läpipainopakkaukset (kalenterimerkintä), jotka sisältävät 7 tablettia. Jokainen pakkaus sisältää 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. lokakuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. kesäkuu 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Resolor 2 mg kalvopäällysteinen tabletti

## 2. VAIKUTTAVA AINE JA SEN MÄÄRÄ

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg prukalopridia (sukkinaattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 156,75 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella merkintä ”PRU 2”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Resolor on tarkoitettu kroonisen ummetuksen oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla, joilla laksatiivihoidosta ei ole ollut riittävää apua.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuisille:* 2 mg kerran päivässä voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman sitä mihin tahansa vuorokaudenaikaan.

Prukalopridin erityisen vaikutustavan ansiosta (suolensisältöä eteenpäin vievän liikkeen lisääminen) 2 mg:aa suuremman päiväannoksen ei katsota lisäävän tehoa.

Jos prukalopridin ei ole havaittu tehoavan kerran päivässä otettuna neljän hoitoviikon jälkeen, potilas on tutkittava uudestaan ja hoidon jatkamisen hyödyt on arvioitava.

Kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa prukalopridin on osoitettu tehoavan enintään kolmen kuukauden ajan. Yli kolmen kuukauden kestävä tehoa ei ole osoitettu lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa (katso kohta 5.1). Pitkäaikaisessa hoidossa hyötyjä on arvioitava säännöllisesti.

#### Erityispotilasryhmät

*Iäkkäät henkilöt (> 65 vuotta):* Aloitusannos on 1 mg kerran päivässä (katso kohta 5.2); annosta voidaan tarvittaessa suurentaa kerran päivässä otettavaan 2 mg:n annokseen.

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille annos on 1 mg kerran päivässä (katso kohdat 4.3 ja 5.2). Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:* Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh luokka C) sairastavien potilaiden aloitusannos on 1 mg kerran päivässä jota voidaan nostaa 2 mg:aan tarpeen

mukaan tehon parantamiseksi silloin, kun 1 mg:n annos on hyvin siedetty (katso kohdat 4.4 ja 5.2). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

*Pediatriset potilaat:* Resoloria ei pidä käyttää lasten tai alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 5.1).

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille, jotka on lueteltu kohdassa 6.1.
- Dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta.
- Suolenseinämän rakenteellisesta tai toiminnallisesta häiriöstä johtuva suolen puhkeama tai tukkeuma, suolen mekaaninen tukkeuma, vaikeat suoliston tulehdussairaudet, kuten Crohnin tauti, haavainen koliitti tai koolonin toksinen laajentuma / laajentunut peräsuoli.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Prukalopridi erittyy pääasiassa munuaisten kautta (katso kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan 1 mg:n annosta (katso kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Resoloria vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka C), sillä tietoja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on rajallisesti (ks. kohta 4.2).

Resolorin turvallisuudesta ja tehosta potilaille, joilla on samanaikaisesti jokin muu vaikea ja kliinisesti epävakaa sairaus (esimerkiksi sydän- ja verenkiertoelimistön ja keuhkojen sairaudet, hermostolliset tai psyykkiset sairaudet, syöpä, aids tai muut umpierityssairaudet), on rajallisesti tietoa. Määrättäessä Resoloria näistä sairauksista kärsiville potilaille on noudatettava varovaisuutta, erityisesti silloin, kun sitä käytetään potilaille, joilla on ollut rytmihäiriöitä tai iskeeminen sydänsairaus.

Voimakkaan ripulin ilmetessä suun kautta otettavien ehkäisytablettien teho voi heikentyä. Tällöin muun lisäehkäisy menetelmän käyttö on suositeltavaa sen varalta, että suun kautta otettavan ehkäisytehon tehosta ei voida olla varmoja (katso lisätietoja ehkäisytablettien pakkausselosteesta ja lääkemääräyksestä).

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Prukalopridilla on vähäinen farmakokineettinen yhteisvaikutuspotentiaali. Se erittyy suurimmalta osalta muuttumattomana virtsaan (noin 60 % annoksesta) ja sen metabolia *in vitro* on hyvin hidas.

Asianmukaisilla terapeuttisilla annoksilla prukalopridi ei estänyt spesifejä CYP450-aktiiviteetteja ihmisen maksamikrosomeilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa.

Vaikka prukalopridi saattaa olla heikko P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti, se ei ole P-gp:n estäjä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

#### Prukalopridin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Erytromysiinin plasmapitoisuuksissa todettiin 30 %:n nousua prukalopridin samanaikaisen annostelun yhteydessä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi ei ole selvä.

Prukalopridilla ei ollut kliinisesti oleellisia vaikutuksia varfariinin, digoksiinin, alkoholin, paroksetiinin eikä suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset prukalopridin farmakokinetiikkaan

Ketokonatsoli (200 mg kaksi kertaa päivässä), joka on potentti CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä, suurensi systeemistä altistusta prukalopridille noin 40 prosenttia. Vaikutus on kuitenkin liian pieni ollakseen kliinisesti oleellinen. Muilla voimakkailla P-gp:n estäjillä, kuten verapamiililla, siklosporiinilla ja kinidiinillä, voi olla samanlainen yhteisvaikutus prukalopridin kanssa.

Terapeuttisina annoksina probenesidi, simetidiini, erytromysiini ja paroksetiini eivät vaikuttaneet prukalopridin farmakokinetiikkaan.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä prukalopridihoidon aikana.

##### Raskaus

Prukalopridin käytöstä raskauden aikana on saatavana rajallisesti tietoa. Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu spontaaneja keskenmenoja, vaikkakin tapauksissa, joissa on ollut myös muita riskitekijöitä, prukalopridin merkitystä ei tunneta. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista lisääntymistoksista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. 5.3). Resolorin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Eräissä ihmistutkimuksissa on osoitettu, että prukalopridi erittyy rintamaitoon. Terapeuttisina annoksina Resolorin ei kuitenkaan oleteta vaikuttavan vastasyntyneisiin/vauvoihin, joita imetetään. Koska Resolorin käytön vaikutuksesta aktiivisesti imettäviin naisiin ei ole saatavana tietoa, on päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Resolori-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Eläinkokeet osoittavat, että prukalopridi ei vaikuta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Resolorilla saattaa olla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu huimausta ja väsymystä etenkin hoidon ensimmäisenä päivänä (katso kohta 4.8).

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yhteisanalyyseissa oli mukana 17 lumelääkekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta, joissa Resoloria annettiin suun kautta noin 3 300 potilaalle, jotka kärsivät kroonisesta ummetuksesta. Näistä yli 1 500 potilaalle Resoloria annettiin suositeltu 2 mg:n päiväannos ja noin 1 360 potilaalle annettiin 4 mg:n päiväannos prukalopridia. Yleisimmät 2 mg:n Resolori-hoitoon liittyvät ilmoitetut haittavaikutukset ovat päänsärky (17,8 %) ja maha-suolikanavan oireet (vatsakipu (13,7 %), pahoinvointi (13,7 %) ja ripuli (12,0 %)). Haittavaikutukset ilmenevät useimmiten hoidon alussa, ja tavallisesti ne häviävät, kun hoitoa on jatkettu muutama päivä. Muita haittavaikutuksia on ilmoitettu satunnaisesti.

Haittavaikutukset ovat suurimmaksi osaksi olleet lieviä tai keskivaikeita.

##### Luettelo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa lääkevalmistetta käytettiin suositeltuna 2 mg:n annoksena, ilmoitettiin seuraavat haittavaikutukset niiden esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden

mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheys on laskettu 17 lumelääkekontrolloitua kaksoissokkotutkimusta sisältävän yhteisanalyysin perusteella.

<b>Taulukko 1: Resoloriin liittyvät haittavaikutukset</b>		
<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Vapina, migreeni
Sydän	Melko harvinainen	Palpitaatiot
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Huimaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, vatsakipu
	Yleinen	Oksentelu, dyspepsia, ilmavaivat, epätavalliset suolistoaänet
	Melko harvinainen	Peräsuolen verenvuoto
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Tihentynyt virtsaamistarve
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys
	Melko harvinainen	Pyreksia, huonovointisuus

#### Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Hoidon ensimmäisen päivän jälkeen yleisimpiä haittavaikutuksia ilmoitettiin yhtä paljon (esiintyvyydessä enintään 1 prosentin ero prukalopridin ja lumelääkkeen välillä) sekä Resolor- että lumelääkehoidon aikana. Poikkeuksena olivat pahoinvointi ja ripuli, joita esiintyi Resolor-hoidon aikana edelleen yleisemmin mutta ryhmien välinen ero (pahoinvointi 1,3 % ja ripuli 4,3 %) oli pienempi.

Sydämentykytyksistä ilmoitettiin 0,7 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista, 0,9 prosentilla 1 mg prukalopridia saaneista potilaista, 0,9 prosentilla 2 mg prukalopridia saaneista potilaista ja 1,9 prosentilla 4 mg prukalopridia saaneista potilaista. Enemmistö potilaista jatkoi prukalopridin käyttämistä. Kuten minkä tahansa uuden oireen ilmetessä, potilaiden tulee keskustella ensimmäisen kerran ilmenevistä sydämentykytyksistä hoitavan lääkärin kanssa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että prukalopridia siedettiin hyvin nostettaessa annosta 20 mg:n päiväannokseen (suositeltua terapeutista annosta kymmenkertaisesti suurempi annos). Yliannostuksesta voi seurata päänsärkyä, pahoinvointia ja ripulia. Nämä oireet ovat perua prukalopridin tunnettujen farmakodynaamisten vaikutusten liiallisuudesta. Resolorin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta tulee hoitaa oireenmukaisesti; tarvittaessa on

aloitettava tukitoimenpiteet. Ripulin tai oksentamisen aiheuttama liiallinen nestehukka saattaa edellyttää elektrolyyttihäiriöiden hoitamista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ummetuslääkkeet, ATC-koodi: A06AX05.

#### Vaikutusmekanismi

Prukalopridi on dihydrobentsofuraani-karboksamidi, joka toimii mahasuolikanavassa prokineettisesti. Prukalopridi on selektiivinen ja sillä on voimakas affiniteetti serotoniini 5-HT<sub>4</sub>-reseptorin agonistiin, mikä todennäköisesti selittää sen prokineettiset vaikutukset. *In vitro* -tutkimuksissa affiniteettia muihin reseptoreihin havaittiin vasta pitoisuuksilla, jotka ylittivät sen 5-HT<sub>4</sub>-reseptorin affiniteetin vähintään 150-kertaisesti. Rotilla tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa prukalopridi aiheutti hyperprolaktinemiaa 5 mg:aa kiloa kohden ylittävillä annoksilla (30–70-kertainen ja sitä suurempi kliininen altistus). Tämä johtui antagonistisesta vaikutuksesta D2-reseptorissa.

Koirilla prukalopridi muuttaa koolonin liikkuvuutta serotoniini 5-HT<sub>4</sub>-reseptorin stimulaation kautta: se stimuloi koolonin proksimaalista liikkuvuutta, parantaa sitä mahalaukussa ja pohjukaissuolessa sekä nopeuttaa mahalaukun viivästynyttä tyhjentymistä. Lisäksi prukalopridi aiheuttaa voimakkaita siirtyviä supistuksia. Nämä vastaavat suolensisällön liikkeitä ihmisillä, ja ne saavat aikaan pääasiallisen ponnistusvoiman ulostamista varten. Koirilla havaitut vaikutukset maha-suolikanavassa liittyvät selektiivisten 5-HT<sub>4</sub>-reseptoriantagonistien estävään vaikutukseen, mikä osoittaa, että 5-HT<sub>4</sub>-reseptorien selektiivinen toiminta saa aikaan havaitut vaikutukset.

Nämä prukalopridin farmakodynaamiset vaikutukset on vahvistettu kroonista ummetusta sairastavilla ihmisillä käyttämällä manometriaa avoimessa satunnaistetussa vaihtovuoroisessa lukijasokkoutetussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin 2 mg:n prukalopridihoidon ja osmoottisen laksatiivin vaikutusta koolonin liikkuvuuteen. Liikkuvuus määritettiin koolonin korkean amplitudin etenevien supistusten (HAPC eli voimakkaiden siirtyvien supistusten) määrän perusteella. Verrattuna osmoottiseen vaikutukseen perustuvaan ummetushoitoon prokineettinen stimulaatio prukalopridilla lisäsi koolonin liikkuvuutta, joka mitattiin HAPC-supistusten määränä ensimmäisen 12 tunnin aikana tutkimuslääkkeen ottamisen jälkeen. Tämän vaikutusmekanismin kliinistä merkitystä tai hyötyä verrattuna muihin laksatiiveihin ei tutkittu.

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

##### Aikuiset

Resolorin tehokkuus on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa 12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui kroonisesta ummetuksesta kärsiviä henkilöitä (n = 1 279 Resolor-ryhmässä, 1 124 naista, 155 miestä). Kaikissa kolmessa tutkimuksessa tutkittiin Resolorin annostusta 2 mg:n ja 4 mg:n annoksina kerran päivässä otettuna. Ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma oli niiden potilaiden määrä (%), joiden suolen toiminta normalisoitui; normaaliksi toiminnaksi määritettiin keskimäärin kolme tai useampaa spontaania, täydellistä ulostuskertaa (spontaneous, complete bowel movements SCBM) viikossa 12 viikon hoitojakson aikana.

Niiden naispotilaiden osuus, jotka eivät laksatiiveilla onnistuneet saamaan riittävää helpotusta, ja jotka suositellulla 2 mg:n Resolor-annoksella (n=458) saavuttivat keskimäärin  $\geq 3$  täydellistä ulostuskertaa (SCBM, *spontaneous, complete bowel movements*), oli 31,0 % (viikko 4) ja 24,7 % (viikko 12). Lumelääkettä saaneiden osuudet olivat 8,6 % (viikko 4) ja 9,2 % (viikko 12). Tärkeimmän toissijaisen tehokkuuden päätetapahtuman eli kliinisesti merkitsevän  $\geq 1$  viikoittaisen SCBM:n parannuksen saavutti 51,0 % (viikko 4) ja 44,2 % (viikko 12) niistä potilaista, jotka saivat 2 mg Resoloria. Lumelääkettä saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat 21,7 % (viikko 4) ja 22,6 % (viikko 12).

Resolorin vaikutus spontaaneihin ulostuskertoihin (SBM, *spontaneous bowel movements*) osoittautui myös tilastollisesti paremmaksi kuin lumelääkkeen vaikutus sillä osalla potilaita, joilla ulostuskerrat lisääntyivät  $\geq 1$  SBM/viikko 12 viikon pituisen hoitajakson aikana. Viikolla 12 Resolor-hoitoa 2 mg:n päiväannoksilla saaneista potilaista 68,3 %:lla ulostuskerrat lisääntyivät keskimäärin  $\geq 1$  SBM/viikko verrattuna 37,0 %:iin lumelääkettä saaneilla potilailla ( $p < 0,001$  vs. lumelääke).

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa Resolor-hoito helpotti merkittävästi myös validoituja ja sairauskohtaisesti määriteltyjä, mitattavia oireita (PAC -YM), mukaan luettuina vatsan alueeseen (turvotus, epämukava tunne, kipu ja kouristukset), ulostamiseen (epätäydelliset ulostuskerrat, väärä hälytys, pinnistaminen, liian kova, liian pieni) ja peräsuoleen liittyvät oireet (kivuliaat ulostukset, polttava tunne, verenvuoto/repeytymä), joita arvioitiin viikolla 4 ja viikolla 12. Viikolla 4 potilaista, joilla oli parannusta  $\geq 1$  lähtökohtaan verrattuna PAC-SYM-ala-asteikoissa, parannusta vatsan alueen oireissa oli 41,3 %:lla, ulostamiseen liittyvissä oireissa 41,6 %:lla ja peräsuoleen liittyvissä oireissa 31,3 %:lla 2 mg Resoloria saaneista potilaista, kun vastaavat luvut lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 26,9 %, 24,4 % ja 22,9 %. Samankaltaisia tuloksia saatiin viikolla 12: 43,4 %, 42,9 % ja 31,7 % 2 mg Resoloria saaneilla potilailla sekä 26,9 %, 27,2 % ja 23,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla ( $p < 0,001$  vs. lumelääke).

Merkittävää parannusta havaittiin myös elämänlaatua koskevissa arvioinneissa, joissa arvioitiin tyytyväisyyttä hoitoon ja ulostamistapoihin, fyysistä ja psykososiaalista epämukavuuden tunnetta sekä huolia ja huolenaiheita viikkojen 4 ja 12 arviointiajankohdan pisteissä. Viikolla 4 niiden potilaiden osuus, joilla oli parannusta  $\geq 1$  lähtökohtaan verrattuna ummetukseen liittyvää elämänlaatua koskevassa ala-asteikossa (PAC-QOL, *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*), oli 47,7 % Resolor-hoitoa 2 mg saaneista potilaista verrattuna 20,2 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista. Samankaltaisia tuloksia saatiin viikolla 12: 46,9 % potilaista, jotka olivat saaneet 2 mg Resoloria verrattuna 19,0 %:iin potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkettä ( $p < 0,001$  vs. lumelääke).

Lisäksi Resolorin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä miespuolisilla kroonista ummetusta sairastavilla potilailla arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (N=370). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin: tilastollisesti merkittävästi suuremmalla prosentuaalisella osuudella Resolor-ryhmän potilaista (37,9 %) oli keskimäärin  $\geq 3$  spontaania täydellistä ulostuskertaa (SCBM) viikossa verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) tutkimuksen 12 viikon kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana. Resolorin turvallisuusprofiili oli vastaava kuin naispuolisilla potilailla.

#### Pitkäaikaistutkimus

Resolorin tehoa ja turvallisuutta kroonisesta ummetuksesta kärsivillä potilailla (iältään  $\geq 18$ -vuotiaita) arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (N=361). Niiden potilaiden osuudella, joilla oli keskimäärin  $\geq 3$  spontaania täydellistä ulostuskertaa (SCBM, *spontaneous complete bowel movement*) viikossa (eli vasteen saaneilla) 24 viikon kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana, ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p=0,367$ ) Resolorilla (25,1 %) ja lumelääkkeellä (20,7 %) hoidettujen ryhmien välillä. Hoitoryhmien välinen ero keskimääräisessä  $\geq 3$  ulostuskerrassa/viikko ei ollut tilastollisesti merkitsevä viikkojen 1–12 aikana, mikä ei pidä yhtä viiden muun satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, 12 viikon lumelääkekontrolloidun monikeskustutkimuksen kanssa, jotka osoittivat tehokkuutta aikuispotilailla tänä aikana. Tutkimus katsotaan tästä syytä tuloksettomaksi tehokkuuden suhteen. Kaikki tutkimustiedot, mukaan lukien muiden kaksoissokkoutettujen, lumelääkekontrolloitujen 12 viikon tutkimusten tiedot, tukevat kuitenkin Resolorin tehokkuutta. Resolorin turvallisuusprofiili tässä 24 viikon tutkimuksessa sopi yhteen aikaisemmissa 12 viikon tutkimuksissa todetun profiilin kanssa.

Resolorin ei ole todettu aiheuttavan rebound-ilmiötä tai riippuvuutta.

#### TOT-tutkimus

Resolorin vaikutusta QT-aikaan arvioitiin perusteellisessa QT-tutkimuksessa, jossa prukalopridia käytettiin terapeuttisina annoksina (2 mg) ja sitä suurempina annoksina (10 mg). Näitä verrattiin lumelääkkeen vaikutukseen ja positiiviseen kontrolliin. Tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja



Resolorin ja lumelääkkeen välillä kummallakaan annoksella QT-mittausten keskiarvojen ja vieraiden havaintojen analyysin perusteella. Tämä vahvisti kahden lumelääkekontrolloidun QT-tutkimuksen tulokset. Kaksoissokkoutetuissa kliinisissä tutkimuksissa QT-aikaan liittyvien haittavaikutusten ja kammiooperäisten rytmihäiriöiden esiintyvyys oli vähäistä ja verrattavissa lumelääkkeeseen.

### Pediatriset potilaat

Resolorin tehoa ja turvallisuutta toiminnallisesta ummetuksesta kärsivillä pediatrisilla potilailla (iältään 6 kuukautta – 18 vuotta) arvioitiin 8 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (N=213), jota seurasi 16 viikon avoin verrokkikontrolloitu (polyetyleeniglykoli 4000) tutkimus korkeintaan 24 viikon ajan (N=197). Annettu aloitusannos oli 0,04 mg/kg/vrk, joka titrattiin välille 0,02 – 0,06 mg/kg/vrk (korkeintaan 2 mg vuorokaudessa) 50 kg tai vähemmän painaville lapsille ja annettiin Resolorin tai vastaavan lumelääkkeen liuoksena suun kautta. Yli 50 kg painavat lapset saivat Resolor-tabletteja tai vastaavaa lumelääkettä 2 mg/vrk.

Hoitovaste määritettiin keskimääräisenä kolmena tai useampana spontaanina täydellisenä ulostuskertana (SCBM, spontaneous, complete bowel movement) viikossa ja keskimääräisenä ulosteinkontinenssien lukumääränä, joka oli yksi tai vähemmän kahden viikon aikana. Tutkimuksen tulokset eivät osoittaneet eroa tehossa Resolorin ja lumelääkkeen välillä vasteiden ollessa 17% prukalopridilla ja 17,8% lumelääkkeellä (P= 0.9002). Resolor oli yleensä hyvin siedetty. Niiden tutkittavien esiintymistiheys, joilla oli vähintään yksi hoidon aikana ilmennyt haittavaikutus (TEAE), oli samankaltainen Resolor-hoitoryhmässä (69,8%) ja lumelääkehoitoryhmässä (60,7%). Kaiken kaikkiaan Resolorin turvallisuusprofiili lapsilla oli samanlainen kuin aikuisilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Prukalopridi imeytyy nopeasti; terveiden henkilöiden suun kautta ottaman 2 mg:n kerta-annoksen jälkeen  $C_{max}$ -arvo saavutettiin 2–3 tunnin kuluessa. Absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on > 90 prosenttia. Ruoan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta prukalopridin oraaliseen hyötyosuuteen.

### Jakautuminen

Prukalopridi jakaantuu laajasti, ja sen vakaan tilan jakaantumistilavuus ( $V_{d,ss}$ ) on 567 litraa. Prukalopridista sitoutuu plasman proteiineihin noin 30 prosenttia.

### Biotransformaatio

Metabolia ei ole prukalopridin pääasiallinen eliminaatioreitti. *In vitro* -tutkimuksissa metaboloituminen ihmisen maksassa on hyvin hidasta, ja metaboliitteja löydetään vain vähäisessä määrin. Tutkimuksessa, jossa ihmiselle annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkittyä prukalopridia, virtsasta ja ulosteesta löydettiin pieniä määriä seitsemää metaboliittia. Määrällisesti eniten erittyvän metaboliitin, R107504:n, osuus oli 3,2 % virtsassa ja 3,1 % ulosteessa. Muita virtsasta ja ulosteesta tunnistettuja ja mitattuja metaboliitteja olivat R084536 (syntyy N-dealkylaation tuloksena; osuus 3 %), hydroksylaatiotuotteet (osuus 3 %) sekä N-oksidaatiotuotteet (osuus 2 %). Muuttumattoman vaikuttavan aineen osuus oli noin 92–94 prosenttia plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. R107504, R084536 ja R104065 (syntyy O-demetylaation tuloksena) olivat plasman metaboliitteja, joita löytyi vähäisessä määrin.

### Eliminaatio

Suuri osa vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana (60–65 prosenttia otetusta annoksesta virtsaan ja noin 5 prosenttia ulosteeseen). Muuttumattoman prukalopridin erittyminen munuaisten kautta tapahtuu sekä passiivisen suodattamisen että aktiivisen erittymisen avulla. Prukalopridin plasmapuhdistuma on keskimäärin 317 ml/min. Sen terminaalinen puoliintumisaika on noin yksi päivä. Vakaa tila saavutetaan kolmen tai neljän päivän kuluessa. Kerran päivässä otetulla 2 mg:n annoksella prukalopridin vakaan tilan plasmapitoisuudet vaihtelevat matalimman ja korkeimman arvon, 2,5 ja 7 ng/ml, välillä. Kerran päivässä otetulla annoksella kertymisaste vaihteli välillä 1,9–2,3. Prukalopridin farmakokinetiikka on annoksen mukaan terapeuttisen alueen sisällä ja sen ulkopuolella (testattu 20 milligrammaan saakka). Kerran päivässä otettuna prukalopridin kinetiikka on aikasidonnaista pitkäkestoisen hoidon aikana.

## Erityispopulasryhmät

### Populaatiofarmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että prukalopridin kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa, mutta iällä, painolla, sukupuolella tai rodulla ei ollut vaikutusta.

### Iäkkäät henkilöt

Kerran päivässä otetulla 1 mg:n annoksella prukalopridin huippupitoisuudet plasmassa ja AUC-arvo iäkkäillä henkilöillä olivat 26–28 prosenttia korkeampia kuin nuorilla aikuisilla. Tämä johtuu iäkkäiden henkilöiden heikentyneestä munuaisten toiminnasta.

### Munuaisten vajaatoiminta

Verrattuna henkilöihin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, lievää ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/min) ja keskivaikeaa ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla prukalopridin plasmapitoisuudet yhden 2 mg:n annoksen jälkeen olivat keskimäärin 25 ja 51 prosenttia korkeampia. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min) sairastavilla potilailla plasmapitoisuudet olivat 2,3-kertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus on noin 35 prosenttia kokonaiseliminaatiosta. Pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa prukalopridin  $C_{max}$  ja AUC olivat keskimäärin 10–20 % korkeammat kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin (katso kohdat 4.2 ja 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenista potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehittymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Laajat tutkimukset farmakologisesta turvallisuudesta, joissa painotettiin erityisesti kardiovaskulaarisia parametreja, eivät osoittaneet merkittäviä muutoksia hemodynaamikassa ja EKG:sta johdetuissa parametreissa (QTc). Poikkeuksena oli sydämensykkeen ja verenpaineen vähäinen nousu nukutetuilla sioilla lääkevalmisteen suonensisäisen annostelun jälkeen, sekä verenpaineen nousu tajuissaan olevilla koirilla suonensisäisen boluksen jälkeen; tätä ei havaittu nukutetuilla koirilla tai annettaessa lääkevalmistetta suun kautta koirille, joiden plasmapitoisuudet olivat samankaltaiset. 7–55 päivän ikäisille rotille suoritetussa ihonalaisessa vastasyntyneiden/pentujen toksisuustutkimuksessa saatiin NOAEL-arvoksi 10 mg/kg/päivä.  $AUC_{0-24h}$ -altistussuhteet NOAEL-arvolla verrattuna ihmislapsiin (joille annosteltiin päivittäin noin 0,04 mg/kg) vaihtelivat välillä 21 ja 71, mikä antaa riittävät turvallisuusmarginaalit kliinisille annoksille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys  
Hypromelloosi  
Laktoosimonohydraatti  
Triasetiini  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Indigokarmiini Aluminium Lake (E132)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kerta-annokselliset alumiini/alumiiniset läpipainopakkaukset (kalenterimerkintä), jotka sisältävät 7 tablettia. Jokainen pakkaus sisältää 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. lokakuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06. kesäkuu 2014

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee toimittaa vuosittain ennen uusimista.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Resolor 1 mg kalvopäällysteinen tabletti  
prukalopridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg prukalopridia (sukkinaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Resolor 1 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Resolor 2 mg kalvopäällysteinen tabletti  
prukalopridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg prukalopridia (sukkinaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Resolor 2 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Resolor 1 mg tabletti  
prukalopridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP.:

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Resolor 2 mg tabletti  
prukalopridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP.:

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. MUUTA**

Ma Ti Ke To Pe La Su

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Resolor 1 mg kalvopäällysteinen tabletti Resolor 2 mg kalvopäällysteinen tabletti prukalopridi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Resolor on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Resoloria
3. Miten Resoloria otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Resolorin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Resolor on ja mihin sitä käytetään**

Resolorin vaikuttava aine on prukalopridi.

Resolor kuuluu suolen liikkuvuutta lisäävien lääkkeiden ryhmään (gastrointestinaaliset prokineettiset lääkkeet). Se vaikuttaa suolen lihaseinämään ja auttaa palauttamaan suolen toiminnan normaaliksi. Resoloria käytetään kroonisen ummetuksen hoitoon aikuisilla, joilla laksatiivihoidosta ei ole ollut riittävästi apua.

Ei lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten käyttöön.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Resoloria**

##### **Älä ota Resoloria**

- jos olet allerginen prukalopridille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät munuaisdialyysissä
- jos sinulla on suolen seinämän puhkeama tai tukkeuma, vaikea suolistotulehdus, kuten Crohnin tauti, haavainen koliitti tai koolonin toksinen laajentuma/laajentunut peräsuoli.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Resoloria.

Ole erityisen varovainen Resolorin suhteen ja kerro lääkärille,

- jos sinulla on vaikea munuaissairaus,
- jos sinulla on vaikea maksasairaus,
- jos olet parhaillaan lääkärin valvonnassa vakavan lääketieteellisen ongelman, kuten keuhko- tai sydänsairauden, hermosto- tai mielenterveysongelmien, syövän, aidsin tai hormonihäiriön vuoksi.



Jos sinulla on hyvin voimakas ripuli, ehkäisytabletti ei välttämättä tehoa kunnolla, ja muun lisäehkäisyn käyttö on suositeltavaa. Katso lisäohjeita sinulle määrätyn ehkäisytabletin pakkausselosteesta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Resolor**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

### **Resolor ruoan ja juoman kanssa**

Resoloria voidaan ottaa aterian ja juoman kanssa tai ilman niitä mihin tahansa vuorokaudenaikaan.

### **Raskaus ja imetys**

Resolorin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana.

- Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tuloa.
- Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää Resoloria ottaessasi raskauden välttämiseksi.
- Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi Resolor-hoidon aikana.

Prukalopridi voi erittyä rintamaitoon. Imettäminen ei ole suositeltavaa Resolor-hoidon aikana. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Resolor ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Resolor voi kuitenkin joskus aiheuttaa huimausta ja väsymystä etenkin hoidon ensimmäisenä päivänä, mikä voi vaikuttaa ajamiseen ja koneiden käyttöön.

### **Resolor sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on intoleranssi joillekin sokereille, käänny lääkärin puoleen ennen kuin otat tätä lääkettä.

## **3. Miten Resoloria otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin tässä selosteessa on kuvattu tai lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Ota Resoloria joka päivä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Lääkäri voi päättää arvioida terveydentilaasi ja hoidon jatkamisesta koituvia etuja ensimmäisen neljän hoitoviikon jälkeen ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin.

Tavallinen päiväannos Resoloria useimmille potilaille on yksi 2 mg:n tabletti kerran päivässä.

Jos olet yli 65-vuotias tai sinulla on vaikea maksasairaus, aloitusannos on yksi 1 mg:n tabletti päivässä. Lääkäri voi tarvittaessa nostaa annosta 2 mg:aan päivässä.

Lääkäri voi myös suositella pienempää annosta, kerran päivässä otettavaa 1 mg:n tablettia, jos sairastat vakavaa munuaissairautta.

Suosittelua annosta suurempi annos ei lisää valmisteiden tehoa.

Resolor on tarkoitettu vain aikuisille eikä sitä tule antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Jos otat enemmän Resoloria kuin sinun pitäisi**

On tärkeää noudattaa lääkärin määräämää annostusta. Jos olet ottanut enemmän Resoloria kuin sinun pitäisi, on mahdollista, että sinulle tulee ripuli, päänsärkyä ja/tai pahoinvointia. Jos sinulle tulee ripuli, muista juoda tarpeeksi vettä.

### **Jos unohtat ottaa Resoloria**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annoksesi tavanomaiseen aikaan.

### **Jos lopetat Resolorin käytön**

Jos lopetat Resolorin käyttämisen, ummetusoireet voivat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia ilmenee useimmiten hoidon alussa ja ne tavallisesti häviävät, kun hoito on jatkunut muutaman päivän.

Seuraavien haittavaikutusten on ilmoitettu olevan hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä): päänsärky, huonovointisuus, ripuli ja vatsakivut.

Seuraavien haittavaikutusten on ilmoitettu olevan yleisiä (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä 10:stä): heikentynyt ruokahalu, huimaus, oksentaminen, häiriintynyt ruoansulatus (ruoansulatushäiriöt), ilmavaivat, epätavalliset suolistoaänet, väsymys.

Seuraavia melko harvinaisia haittavaikutuksia on myös ilmoitettu (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä 100:sta): vapina, sydämentykytys, verenvuoto peräsuolesta, tihentynyt virtsaamistarve, kuume ja huonovointisuus. Mikäli sydämentykytystä ilmenee, kerro asiasta lääkärille.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Resolorin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Resolor sisältää**

Vaikuttava aine on prukalopridi.

Yksi kalvopäällysteinen Resolor 1 mg tabletti sisältää 1 mg prukalopridia (sukkinaattina).

Yksi kalvopäällysteinen Resolor 2 mg tabletti sisältää 2 mg prukalopridia (sukkinaattina).

Muut aineet ovat:

Laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, triasetiini, titaanidioksidi (E171), makrogoli. Kahden milligramman tabletti sisältää myös punaista rautaoksidia (E172), keltaista rautaoksidia (E172) ja indigokarmiinia Aluminium Lake (E132).

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Resolorin 1 mg:n vahuiset kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”PRU 1”.

Resolorin 2 mg:n vahuiset kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”PRU 2”.

Resoloria on saatavana kerta-annoksellisessa läpipainopakkauksessa (alumiini/alumiini, kalenterimerkintä), joka sisältää 7 tablettia. Jokainen pakkaus sisältää 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 tai 84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlanti  
Puh/Tel: +44(0)1256 894 959  
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

#### **Valmistaja**

Sanico NV  
Veedijk 59  
B-2300 Turnhout  
Belgia

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.