

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Resolor filmomhulde tabletten, 1 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg prucalopride (als succinaat).

Hulpstoffen met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 142,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Witte tot gebroken witte, ronde, dubbelbolle tabletten, aan één zijde gemarkeerd met "PRU 1".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Resolor is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij volwassenen bij wie laxeremiddelen tot onvoldoende verlichting leiden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 2 mg eenmaal daags met of zonder voedsel, op elk moment van de dag.

Gezien de specifieke werking van prucalopride (stimulatie van de propulsieve motiliteit) zal overschrijding van de dagdosis van 2 mg naar verwachting de werkzaamheid niet vergroten.

Als de eenmaaldaagse inname van prucalopride na 4 weken behandeling nog geen effect heeft, moet de patiënt opnieuw worden onderzocht en worden heroverwogen of voortzetting van de behandeling zinvol is.

De werkzaamheid van prucalopride is tot maximaal 3 maanden vastgesteld in dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Na 3 maanden is de werkzaamheid niet vastgesteld in placebogecontroleerde onderzoeken (zie rubriek 5.1). In geval van langdurige behandeling moet het profijt regelmatig worden herbeoordeeld.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (> 65 jaar): begin met 1 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2); zo nodig kan de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierfunctiestoornis: de dosis voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) is 1 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.3 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis.

Patiënten met leverfunctiestoornis: patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) beginnen met eenmaal daags 1 mg; indien nodig kan dit worden verhoogd naar 2 mg om de werkzaamheid te verbeteren en wanneer de dosis van 1 mg goed wordt verdragen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten: Resolor mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nierfunctiestoornis met noodzaak van dialyse.
- Darmperforatie of -obstructie als gevolg van een structurele of functionele aandoening van de darmwand, obstructieve ileus, ernstige inflammatoire darmaandoeningen, zoals de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en toxisch megacolon/megarectum.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Renale uitscheiding is de voornaamste eliminatieroute van prucalopride (zie rubriek 5.2). Bij personen met ernstige nierfunctiestoornis wordt een dosis van 1 mg aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij het voorschrijven van Resolor aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) dient men voorzichtig te zijn in verband met beperkte gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Er is beperkte informatie over de veiligheid en werkzaamheid van Resolor voor gebruik bij patiënten met een ernstige en klinisch instabiele, gelijktijdig optredende andere ziekte (bijv. cardiovasculaire ziekte of longziekte, neurologische of psychische stoornissen, kanker of aids en endocriene aandoeningen). Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven van Resolor aan patiënten met deze aandoeningen, vooral bij gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen of ischemische cardiovasculaire ziekte.

In geval van ernstige diarree kan de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderd zijn en wordt de toepassing van een aanvullende anticonceptiemethode aanbevolen om mogelijk falen van orale anticonceptie te voorkomen (zie de voorschriftinformatie van het orale anticonceptiemiddel).

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Prucalopride heeft een laag potentieel tot farmacokinetische interactie. Het wordt uitgebreid onveranderd uitgescheiden in urine (ongeveer 60% van de dosis) en het *in vitro* metabolisme is zeer traag.

Prucalopride remde geen specifieke CYP450-activiteiten in *in vitro* onderzoeken bij humane levermicrosomen in therapeutisch relevante concentraties.

Hoewel prucalopride een zwak substraat kan zijn voor P-glycoproteïne (P-gp), is het geen P-gp-remmer bij concentraties die klinisch van belang zijn.

Effecten van prucalopride op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Er werd een verhoging van 30% in plasmaconcentraties van erytromycine aangetroffen tijdens gelijktijdige toediening van prucalopride. Het mechanisme voor deze interactie is niet duidelijk.

Prucalopride had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van warfarine, digoxine, alcohol, paroxetine of orale anticonceptiva.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van prucalopride

Ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een krachtige remmer van CYP3A4 en P-gp, vergrootte de systemische blootstelling aan prucalopride met ongeveer 40%. Dit effect is te klein om klinisch van belang te zijn. Interacties van vergelijkbare omvang kunnen worden verwacht met andere krachtige P-gp-remmers als verapamil, ciclosporine A en kinidine.

Therapeutische doses probenecide, cimetidine, erytromycine en paroxetine hadden geen invloed op de farmacokinetiek van prucalopride.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met prucalopride.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van prucalopride bij zwangere vrouwen. Tijdens klinische onderzoeken zijn gevallen van spontane abortus waargenomen, hoewel bij aanwezigheid van andere risicofactoren de relatie met prucalopride onbekend is. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de reproductietoxiciteit (met inbegrip van de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling) (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Resolor wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

In een onderzoek bij mensen is aangetoond dat prucalopride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van Resolor worden geen effecten verwacht op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Aangezien er geen gegevens bekend zijn over effecten bij vrouwen die actief borstvoeding geven tijdens het gebruik van Resolor, dient een beslissing te worden genomen over het staken van borstvoeding of het staken van de behandeling met Resolor, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst erop dat er geen effect is op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Resolor heeft mogelijk geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat in klinisch onderzoek duizeligheid en vermoeidheid zijn waargenomen, met name tijdens de eerste dag van de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een geïntegreerde analyse van 17 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken werd Resolor oraal toegediend aan ongeveer 3.300 patiënten met chronische obstipatie. Van deze patiënten kregen meer dan 1.500 patiënten Resolor in de aanbevolen dosis van 2 mg per dag, terwijl ongeveer 1.360 patiënten werden behandeld met 4 mg prucalopride per dag. De meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met Resolor in een dosis van 2 mg zijn hoofdpijn (17,8%) en maag-darmverschijnselen (buikpijn (13,7%), misselijkheid (13,7%) en diarree (12,0%)). De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling doorgaans binnen enkele dagen. Incidenteel zijn er andere bijwerkingen gemeld. De meeste ongewenste voorvallen waren licht tot matig ernstig.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken bij de aanbevolen dosis van 2 mg met frequenties die overeenkomen met zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties worden berekend op basis van de geïntegreerde analyse van 17 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Systeem/orgaanklasse	Incidentie categorie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Tremoren, migraine
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, diarree, buikpijn
	Vaak	Braken, dyspepsie, flatulentie, abnormale darmgeluiden
	Soms	Rectaal bloedverlies
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Pollakisurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Pyrexie, malaise

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens behandeling met Resolor en met placebo werden na de eerste dag van de behandeling de meest voorkomende bijwerkingen in vergelijkbare frequenties gemeld (een verschil in incidentie tussen prucalopride en placebo van niet meer dan 1%), met uitzondering van misselijkheid en diarree die nog steeds vaker optraden bij behandeling met Resolor, maar het verschil in incidentie was minder groot (verschillen in incidentie tussen Resolor en placebo van respectievelijk 1,3% en 3,4%).

Hartkloppingen werden gemeld bij 0,7% van de patiënten met placebo, bij 0,9% van de patiënten met 1 mg prucalopride, bij 0,9% van de patiënten met 2 mg prucalopride en bij 1,9% van de patiënten met 4 mg prucalopride. De meeste patiënten bleven prucalopride gebruiken. Zoals voor alle nieuwe verschijnselen geldt, moeten patiënten de eerste manifestatie van hartkloppingen aan de arts melden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers werd behandeling met prucalopride goed verdragen bij optitratie tot wel 20 mg eenmaal daags (10 maal de aanbevolen therapeutische dosis). Overdosering kan leiden tot verschijnselen als gevolg van een versterking van de bekende farmacodynamische effecten van prucalopride, waaronder hoofdpijn, misselijkheid en diarree. Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosis Resolor. Mocht zich overdosering voordoen, moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten op geleide van de noodzaak ondersteunende maatregelen worden ingesteld. Overmatig vochtverlies door diarree of braken kan correctie van een verstoorde elektrolytenbalans noodzakelijk maken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen bij obstipatie, ATC-code: A06AX05.

Werkingsmechanisme

Prucalopride is een dihydrobenzofuraancarboxamide met gastro-intestinale prokinetische activiteit. Prucalopride is een selectieve agonist met een hoge affiniteit voor de serotonine-5-HT₄-receptor, wat waarschijnlijk de prokinetische effecten ervan verklaart. *In vitro* werd affiniteit voor andere receptoren uitsluitend waargenomen bij concentraties die ten minste 150 maal zo hoog waren als de affiniteit voor de 5-HT₄-receptor. Bij ratten induceerde prucalopride *in vivo*, in doses hoger dan 5 mg/kg (30-70 maal de klinische blootstelling en meer), hyperprolactinemie door een antagonistische werking op de D₂-receptor.

Bij honden veroorzaakt prucalopride een verandering in de motiliteitspatronen via stimulatie van de serotonine-5-HT₄-receptor: het stimuleert de motiliteit van het proximale colon, versterkt de gastroduodenale motiliteit en versnelt een vertraagde maaglediging. Daarbij induceert prucalopride enorme voortstuwende contracties. Deze zijn vergelijkbaar met de bewegingen van de voedselbrij in het colon bij de mens en vormen de voornaamste voortstuwende kracht voor defecatie. Bij honden zijn de in het maag-darmkanaal waargenomen effecten gevoelig voor blokkade met selectieve 5-HT₄-receptorantagonisten, wat illustreert dat de waargenomen effecten worden uitgeoefend via selectieve werking op de 5-HT₄-receptoren.

Deze farmacodynamische effecten van prucalopride zijn bevestigd bij proefpersonen met chronische obstipatie door middel van manometrie in een open-label, gerandomiseerd, cross-over, voor de aflezer geblindeerd onderzoek naar het effect van prucalopride in een dosis van 2 mg en een osmotisch laxeermiddel op de motiliteit van de dikke darm, bepaald op basis van het aantal hoge amplitude peristaltische contracties (HAPC's, ook bekend als massacontracties) van de dikke darm. Vergeleken met een obstipatiebehandeling op basis van osmotische activiteit verhoogde prokinetische stimulatie met prucalopride de motiliteit van de dikke darm, gemeten op basis van het aantal HAPC's tijdens de eerste 12 uur na inname van het onderzoeksgeneesmiddel. Het klinisch belang of voordeel van dit werkingsmechanisme ten opzichte van andere laxeermiddelen is niet onderzocht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van Resolor werd vastgesteld in drie multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, 12 weken durende placebocontroleerde onderzoeken met proefpersonen met chronische obstipatie (n=1 279 met Resolor, 1 124 vrouwen, 155 mannen). De in elk van deze drie onderzoeken bestudeerde doses Resolor waren onder meer die van 2 mg en 4 mg eenmaal daags. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage proefpersonen dat normalisering van het ontlastingspatroon bereikte die werd gedefinieerd als een gemiddelde van drie of meer keer spontane volledige defecatie (spontaneous complete bowel movements – SCBM) per week gedurende de 12 weken durende behandelperiode.

Het aantal vrouwelijke patiënten bij wie laxeremiddelen geen adequate verlichting bood die werden behandeld met de aanbevolen dosis van 2 mg Resolor (n=458) die een gemiddelde van ≥ 3 SCBM per week bereikten, was 31,0% (week 4) en 24,7% (week 12), versus 8,6% (week 4) en 9,2% (week 12) op placebo. Een klinisch zinvolle verbetering van ≥ 1 SCBM per week, het belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt, werd bereikt bij 51,0% (week 4) en 44,2% (week 12) van de patiënten die werden behandeld met 2 mg Resolor versus 21,7% (week 4) en 22,6% (week 12) van de patiënten die werden behandeld met placebo.

Het effect van Resolor op spontane defecatie (spontaneous bowel movements - SBM) bleek ook statistisch beter dan placebo voor het deel van de patiënten dat gedurende de behandelingsperiode van 12 weken een verhoging van ≥ 1 SBM/week had. In week 12 had 68,3% van de patiënten die werden behandeld met 2 mg Resolor een gemiddelde toename van ≥ 1 SBM/week versus 37,0% van de patiënten die placebo ontvingen ($p < 0,001$ vs placebo).

In alle drie de onderzoeken leidde behandeling met Resolor daarnaast tot aanzienlijke verbeteringen in een gevalideerde en ziektespecifieke set graadmeters voor verschijnselen (PAC-SYM), waaronder abdominale (opgeblazen gevoel, ongemak, pijn en krampen), ontlasting (onvolledige defecatie, vals alarm, spanning, te hard, te klein) en rectale symptomen (pijnlijke defecatie, branderig gevoel, bloeding/inscheuren), bepaald na week 4 en week 12. Op week 4 was het percentage patiënten met een verbetering van ≥ 1 versus baseline in de PAC-SYM-subschalen voor abdominale symptomen, ontlasting en rectale symptomen respectievelijk 41,3%, 41,6% en 31,3% bij patiënten die werden behandeld met Resolor 2 mg in vergelijking met 26,9%, 24,4% en 22,9% bij patiënten op placebo. Soortgelijke resultaten werden waargenomen op week 12: respectievelijk 43,4%, 42,9% en 31,7% bij patiënten op 2 mg Resolor versus 26,9%, 27,2% en 23,4% bij patiënten op placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Een significant voordeel op een aantal metingen van kwaliteit van leven, zoals de mate van tevredenheid over de behandeling en over de stoelgang, fysiek en psychosociaal ongemak en zorgen en ongerustheden, werd ook opgemerkt tijdens de beoordelingen op week 4 en 12. Op week 4 was het percentage patiënten met een verbetering van ≥ 1 versus baseline in de patiëntenbeoordeling van constipatie - kwaliteit van leven tevredenheidssubscala (PAC-QOL) 47,7% bij patiënten die werden behandeld met Resolor 2 mg, in vergelijking met 20,2% bij patiënten op placebo. Soortgelijke resultaten werden waargenomen op week 12: 46,9% bij patiënten op 2 mg Resolor versus 19,0% bij patiënten op placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Bovendien werden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van Resolor bij mannelijke patiënten met chronische obstipatie onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken (N=370). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van dit onderzoek werd bereikt: een statistisch significant hoger percentage proefpersonen in de Resolorgroep (37,9%) had een gemiddelde van ≥ 3 SCMB's per week, vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (17,7%) ($p < 0,0001$) gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode van 12 weken. Het veiligheidsprofiel van Resolor kwam overeen met dat bij vrouwelijke patiënten.

Onderzoek op lange termijn

De werkzaamheid en veiligheid van Resolor bij patiënten (in de leeftijd van ≥ 18 jaar) met chronische obstipatie werden onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken (N=361). In de dubbelblinde behandelingsfase van 24 weken was er geen statistisch significant verschil ($p = 0,367$) in het aantal patiënten met een gemiddelde stoelgangsfrequentie van ≥ 3 spontane, volledige defecaties (Spontaneous Complete Bowel Movements of SCBM's) per week (met name de responders) tussen de groep die met Resolor werd behandeld (25,1%) en de groep die een placebo (20,7%) kreeg. In de periode van week 1 tot week 12 was er geen statistisch significant verschil in de gemiddelde stoelgangsfrequentie van ≥ 3 spontane, volledige defecaties per week tussen de behandelingsgroepen. Dit komt niet overeen met de 5 andere multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 12 weken, waarin de werkzaamheid bij volwassen patiënten wel werd aangetoond in deze periode. Dit onderzoek

wordt daarom als niet-eenduidig beschouwd met betrekking tot de werkzaamheid. Alle gegevens in totaal, inclusief de andere dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 12 weken, ondersteunen echter de werkzaamheid van Resolor. Het veiligheidsprofiel van Resolor in dit 24-weken-durende onderzoek kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd vastgesteld in de voorgaande onderzoeken van 12 weken.

Gebleken is dat Resolor geen reboundverschijnselen veroorzaakt of afhankelijkheid induceert.

TQT-onderzoek

Er werd een gedegen onderzoek uitgevoerd naar de effecten van Resolor op het QT-interval bij therapeutische (2 mg) en suprathérapeutische doses (10 mg), die ook werden vergeleken met de effecten van placebo en een positieve controle. Op grond van gemiddelde QT-metingen en uitbijteranalyse liet dit onderzoek voor geen van de doses significante verschillen zien tussen Resolor en placebo. Dit bevestigde de resultaten van twee placebogecontroleerde onderzoeken naar het QT-interval. In dubbelblinde klinische onderzoeken was de incidentie van QT-gerelateerde ongewenste voorvallen en ventriculaire ritmestoornissen laag en vergelijkbaar met die van placebo.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Resolor bij pediatrie patiënten (in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar) met functionele constipatie werden geëvalueerd in een 8 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (N = 213), gevolgd door een 16 weken durend open-label, comparator-gecontroleerd (polyethyleenglycol 4000) onderzoek tot maximaal 24 weken (N = 197). De startdosis die werd toegediend, was 0,04 mg/kg/dag, getitreerd tussen 0,02 en 0,06 mg/kg/dag (tot een maximum van 2 mg per dag) voor kinderen met een gewicht \leq 50 kg gegeven als Resolor drank of overeenkomstig placebo. Kinderen met een gewicht $>$ 50 kg kregen 2 mg/dag Resolor tabletten of overeenkomstig placebo.

De respons op de behandeling werd gedefinieerd als \geq 3 maal per week spontaan ontlasting krijgen en gemiddeld \leq 1 per 2 weken een episode van fecale incontinentie. De resultaten van het onderzoek toonden geen verschil in werkzaamheid tussen Resolor en placebo met respectievelijke responspercentages van 17% en 17,8% (P = 0,9002). Resolor werd over het algemeen goed verdragen. De incidentie van proefpersonen met minstens 1 treatment-emergent adverse event (TEAE) was vergelijkbaar bij de behandelingsgroep met Resolor (69,8%) en de behandelingsgroep met placebo (60,7%). Het veiligheidsprofiel van Resolor bij kinderen was over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Prucalopride wordt snel geabsorbeerd; na een enkele orale dosis van 2 mg werd bij gezonde proefpersonen binnen 2-3 uur de C_{max} bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid is $>$ 90%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van prucalopride.

Distributie

Prucalopride wordt in sterke mate gedistribueerd en heeft een steady-state verdelingsvolume (V_{dss}) van 567 liter. De plasma-eiwitbinding van prucalopride bedraagt ongeveer 30%.

Biotransformatie

Metabolisme is niet de belangrijkste eliminatieroute van prucalopride. *In vitro* vindt bij de mens de omzetting in de lever zeer langzaam plaats en er worden slechts kleine hoeveelheden metabolieten aangetroffen. In een onderzoek met orale doses radioactief gelabeld prucalopride bij de mens werden kleine hoeveelheden van zeven metabolieten teruggevonden in urine en feces. De kwantitatief voornaamste metaboliet in excreta, R107504, was verantwoordelijk voor respectievelijk 3,2% en 3,1% van de dosis in de urine en feces. Andere metabolieten die in de urine en feces werden aangetroffen en gekwantificeerd, waren R084536 (gevormd door N-dealkylering), verantwoordelijk voor 3% van de dosis en producten van hydroxylering (3% van de dosis), en N-oxidatie (2% van de dosis). Het

onveranderde werkzame bestanddeel vormde ongeveer 92-94% van de totale radioactiviteit in plasma. R107504, R084536 en R104065 (gevormd door O-demethylering) werden geïdentificeerd als metabolieten die in kleine hoeveelheden in plasma werden teruggevonden.

Eliminatie

Een groot deel van het werkzame bestanddeel wordt onveranderd uitgescheiden (60-65% van de toegediende dosis in urine en ongeveer 5% in feces). Bij de renale uitscheiding van onveranderd prucalopride speelt zowel passieve filtratie als actieve secretie een rol. De plasmaklaring van prucalopride is gemiddeld 317 ml/min. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer één dag. Steady-state wordt binnen drie tot vier dagen bereikt. Bij eenmaaldaagse behandeling met 2 mg prucalopride fluctueren de steady-state plasmaconcentraties tussen dal- en piekwaarden van respectievelijk 2,5 en 7 ng/ml. De accumulatieverhouding na eenmaaldaagse toediening varieerde van 1,9 tot 2,3. De farmacokinetiek van prucalopride is binnen en buiten de therapeutische breedte evenredig aan de dosis (getest tot 20 mg). Bij langdurige behandeling met prucalopride eenmaal daags is de kinetiek tijdonafhankelijk.

Speciale patiëntengroepen

Populatiefarmacokinetiek

Uit een populatiefarmacokinetische analyse bleek dat de fictieve totale klaring van prucalopride gecorreleerd was aan de creatinineklaring, maar dat leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras geen invloed hadden.

Ouderen

Na een eenmaaldaagse toediening van 1 mg waren de piekplasmaconcentraties en de AUC van prucalopride bij ouderen 26% tot 28% hoger dan bij jongvolwassenen. Dit effect kan worden toegeschreven aan een verminderde nierfunctie bij ouderen.

Nierfunctiestoornis

Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie waren de plasmaconcentraties van prucalopride na een enkelvoudige dosis van 2 mg bij proefpersonen met lichte (Cl_{CR} 50-79 ml/min.) en matige (Cl_{CR} 25-49 ml/min.) nierfunctiestoornis gemiddeld respectievelijk 25% en 51% hoger. Bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min.) waren de plasmaconcentraties 2,3 zo hoog als de concentraties bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Niet-renale eliminatie is verantwoordelijk voor ongeveer 35% van de totale eliminatie. In een klein farmacokinetisch onderzoek waren de C_{max} en AUC van prucalopride, gemiddeld, 10-20% hoger bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Een extra serie onderzoeken naar de veiligheidsfarmacologie met een speciale nadruk op cardiovasculaire parameters liet geen relevante veranderingen in hemodynamische en van het ECG afgeleide parameters (QTc) zien, met uitzondering van een bescheiden toename van de hartslagfrequentie en bloeddruk waargenomen bij geanestheerde varkens na intraveneuze toediening en een verhoging van de bloeddruk bij honden die bij bewustzijn waren na intraveneuze bolustoediening, die niet werd waargenomen bij geanestheerde honden of na orale toediening bij honden waarbij vergelijkbare plasmaspiegels werden bereikt. Een subcutane neonatale/juvenile toxiciteitsstudie met ratten van 7-55 dagen oud resulteerde in een NOAEL van 10 mg/kg/dag. De AUC_{0-24h} blootstellingsniveaus bij het NOAEL ten opzichte van humane kinderen (bij een dosis van ongeveer 0,04 mg/kg/dag) varieerden van 21 tot 71, met voldoende veiligheidsmarges voor de klinische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling tablet

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Triacetine
Titaandioxide (E171)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenheidsaflevering (met wekkalender) met 7 tabletten. Elke verpakking bevat 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 of 84 x 1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/581/001 (28 tabletten)

EU/1/09/581/003 (7 tabletten)

EU/1/09/581/005 (14 tabletten)

EU/1/09/581/007 (84 tabletten)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 06 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Resolor filmomhulde tabletten, 2 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg prucalopride (als succinaat).

Hulpstoffen met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 156,75 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, ronde, dubbelbolle tabletten, aan één zijde gemarkeerd met "PRU 2".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Resolor is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij volwassenen bij wie laxeremiddelen tot onvoldoende verlichting leiden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 2 mg eenmaal daags met of zonder voedsel, op elk moment van de dag.

Gezien de specifieke werking van prucalopride (stimulatie van de propulsieve motiliteit) zal overschrijding van de dagdosis van 2 mg naar verwachting de werkzaamheid niet vergroten.

Als de eenmaaldaagse inname van prucalopride na 4 weken behandeling nog geen effect heeft, moet de patiënt opnieuw worden onderzocht en worden heroverwogen of voortzetting van de behandeling zinvol is.

De werkzaamheid van prucalopride is tot maximaal 3 maanden vastgesteld in dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Na 3 maanden is de werkzaamheid niet vastgesteld in placebogecontroleerde onderzoeken (zie rubriek 5.1). In geval van langdurige behandeling moet het profijt regelmatig worden herbeoordeeld.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (> 65 jaar): begin met 1 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2); zo nodig kan de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierfunctiestoornis: de dosis voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) is 1 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.3 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis.

Patiënten met leverfunctiestoornis: patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) beginnen met eenmaal daags 1 mg; indien nodig kan dit worden verhoogd naar 2 mg om de werkzaamheid te verbeteren en wanneer de dosis van 1 mg goed wordt verdragen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten: Resolor mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nierfunctiestoornis met noodzaak van dialyse.
- Darmperforatie of -obstructie als gevolg van een structurele of functionele aandoening van de darmwand, obstructieve ileus, ernstige inflammatoire darmaandoeningen, zoals de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en toxisch megacolon/megarectum.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Renale uitscheiding is de voornaamste eliminatieroute van prucalopride (zie rubriek 5.2). Bij personen met ernstige nierfunctiestoornis wordt een dosis van 1 mg aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij het voorschrijven van Resolor aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) dient men voorzichtig te zijn in verband met beperkte gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Er is beperkte informatie over de veiligheid en werkzaamheid van Resolor voor gebruik bij patiënten met een ernstige en klinisch instabiele, gelijktijdig optredende andere ziekte (bijv. cardiovasculaire ziekte of longziekte, neurologische of psychische stoornissen, kanker of aids en endocriene aandoeningen). Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven van Resolor aan patiënten met deze aandoeningen, vooral bij gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen of ischemische cardiovasculaire ziekte.

In geval van ernstige diarree kan de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderd zijn en wordt de toepassing van een aanvullende anticonceptiemethode aanbevolen om mogelijk falen van orale anticonceptie te voorkomen (zie de voorschrijfinformatie van het orale anticonceptiemiddel).

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Prucalopride heeft een laag potentieel tot farmacokinetische interactie. Het wordt uitgebreid onveranderd uitgescheiden in urine (ongeveer 60% van de dosis) en het *in vitro* metabolisme is zeer traag.

Prucalopride remde geen specifieke CYP450-activiteiten in *in vitro* onderzoeken bij humane levermicrosomen in therapeutisch relevante concentraties.

Hoewel prucalopride een zwak substraat kan zijn voor P-glycoproteïne (P-gp), is het geen P-gp-remmer bij concentraties die klinisch van belang zijn.

Effecten van prucalopride op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Er werd een verhoging van 30% in plasmaconcentraties van erytromycine aangetroffen tijdens gelijktijdige toediening van prucalopride. Het mechanisme voor deze interactie is niet duidelijk.

Prucalopride had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van warfarine, digoxine, alcohol, paroxetine of orale anticonceptiva.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van prucalopride

Ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een krachtige remmer van CYP3A4 en P-gp, vergrootte de systemische blootstelling aan prucalopride met ongeveer 40%. Dit effect is te klein om klinisch van belang te zijn. Interacties van vergelijkbare omvang kunnen worden verwacht met andere krachtige P-gp-remmers als verapamil, ciclosporine A en kinidine.

Therapeutische doses probenecide, cimetidine, erytromycine en paroxetine hadden geen invloed op de farmacokinetiek van prucalopride.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met prucalopride.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van prucalopride bij zwangere vrouwen. Tijdens klinische onderzoeken zijn gevallen van spontane abortus waargenomen, hoewel bij aanwezigheid van andere risicofactoren de relatie met prucalopride onbekend is. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de reproductietoxiciteit (met inbegrip van de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling) (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Resolor wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Prucalopride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van Resolor worden echter geen effecten verwacht op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Aangezien er geen gegevens bekend zijn over effecten bij vrouwen die actief borstvoeding geven tijdens het gebruik van Resolor, dient een beslissing te worden genomen over het staken van borstvoeding of het staken van de behandeling met Resolor, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst erop dat er geen effect is op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Resolor heeft mogelijk geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat in klinisch onderzoek duizeligheid en vermoeidheid zijn waargenomen, met name tijdens de eerste dag van de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een geïntegreerde analyse van 17 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken werd Resolor oraal toegediend aan ongeveer 3.300 patiënten met chronische obstipatie. Van deze patiënten kregen meer dan 1.500 patiënten Resolor in de aanbevolen dosis van 2 mg per dag, terwijl ongeveer 1.360 patiënten werden behandeld met 4 mg prucalopride per dag. De meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met Resolor in een dosis van 2 mg zijn hoofdpijn (17,8%) en maag-darmverschijnselen (buikpijn (13,7%), misselijkheid (13,7%) en diarree (12,0%)). De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling doorgaans binnen enkele dagen. Incidenteel zijn er andere bijwerkingen gemeld. De meeste ongewenste voorvallen waren licht tot matig ernstig.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken bij de aanbevolen dosis van 2 mg met frequenties die overeenkomen met zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties worden berekend op basis van de geïntegreerde analyse van 17 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Systeem/orgaanklasse	Incidentiecategorie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Tremoren, migraine
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, diarree, buikpijn
	Vaak	Braken, dyspepsie, flatulentie, abnormale darmgeluiden
	Soms	Rectaal bloedverlies
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Pollakisurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Pyrexie, malaise

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Tijdens behandeling met Resolor en met placebo werden na de eerste dag van de behandeling de meest voorkomende bijwerkingen in vergelijkbare frequenties gemeld (een verschil in incidentie tussen prucalopride en placebo van niet meer dan 1%), met uitzondering van misselijkheid en diarree die nog steeds vaker optraden bij behandeling met Resolor, maar het verschil in incidentie was minder groot (verschillen in incidentie tussen Resolor en placebo van respectievelijk 1,3% en 3,4%).

Hartkloppingen werden gemeld bij 0,7% van de patiënten met placebo, bij 0,9% van de patiënten met 1 mg prucalopride, bij 0,9% van de patiënten met 2 mg prucalopride en bij 1,9% van de patiënten met 4 mg prucalopride. De meeste patiënten bleven prucalopride gebruiken. Zoals voor alle nieuwe verschijnselen geldt, moeten patiënten de eerste manifestatie van hartkloppingen aan de arts melden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers werd behandeling met prucalopride goed verdragen bij optitratie tot wel 20 mg eenmaal daags (10 maal de aanbevolen therapeutische dosis). Overdosering

kan leiden tot verschijnselen als gevolg van een versterking van de bekende farmacodynamische effecten van prucalopride, waaronder hoofdpijn, misselijkheid en diarree. Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosis Resolor. Mocht zich overdosering voordoen, moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten op geleide van de noodzaak ondersteunende maatregelen worden ingesteld. Overmatig vochtverlies door diarree of braken kan correctie van een verstoorde elektrolytenbalans noodzakelijk maken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen bij obstipatie, ATC-code: A06AX05.

Werkingsmechanisme

Prucalopride is een dihydrobenzofuraancarboxamide met gastro-intestinale prokinetische activiteit. Prucalopride is een selectieve agonist met een hoge affiniteit voor de serotonine-5-HT₄-receptor, wat waarschijnlijk de prokinetische effecten ervan verklaart. *In vitro* werd affiniteit voor andere receptoren uitsluitend waargenomen bij concentraties die ten minste 150 maal zo hoog waren als de affiniteit voor de 5-HT₄-receptor. Bij ratten induceerde prucalopride *in vivo*, in doses hoger dan 5 mg/kg (30-70 maal de klinische blootstelling en meer), hyperprolactinemie door een antagonistische werking op de D2-receptor.

Bij honden veroorzaakt prucalopride een verandering in de motiliteitspatronen via stimulatie van de serotonine-5-HT₄-receptor: het stimuleert de motiliteit van het proximale colon, versterkt de gastroduodenale motiliteit en versnelt een vertraagde maaglediging. Daarbij induceert prucalopride enorme voortstuwende contracties. Deze zijn vergelijkbaar met de bewegingen van de voedselbrij in het colon bij de mens en vormen de voornaamste voortstuwende kracht voor defecatie. Bij honden zijn de in het maag-darmkanaal waargenomen effecten gevoelig voor blokkade met selectieve 5-HT₄-receptorantagonisten, wat illustreert dat de waargenomen effecten worden uitgeoefend via selectieve werking op de 5-HT₄-receptoren.

Deze farmacodynamische effecten van prucalopride zijn bevestigd bij proefpersonen met chronische obstipatie door middel van manometrie in een open-label, gerandomiseerd, cross-over, voor de aflezer geblindeerd onderzoek naar het effect van prucalopride in een dosis van 2 mg en een osmotisch laxermiddel op de motiliteit van de dikke darm, bepaald op basis van het aantal hoge amplitude peristaltische contracties (HAPC's, ook bekend als massacontracties) van de dikke darm. Vergeleken met een obstipatiebehandeling op basis van osmotische activiteit verhoogde prokinetische stimulatie met prucalopride de motiliteit van de dikke darm, gemeten op basis van het aantal HAPC's tijdens de eerste 12 uur na inname van het onderzoeksgeneesmiddel. Het klinisch belang of voordeel van dit werkingsmechanisme ten opzichte van andere laxermiddelen is niet onderzocht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

De werkzaamheid van Resolor werd vastgesteld in drie multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken met proefpersonen met chronische obstipatie (n=1 279 met Resolor, 1 124 vrouwen, 155 mannen). De in elk van deze drie onderzoeken bestudeerde doses Resolor waren onder meer die van 2 mg en 4 mg eenmaal daags. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage proefpersonen dat normalisering van het ontlastingspatroon bereikte die werd gedefinieerd als een gemiddelde van drie of meer keer spontane volledige defecatie (spontaneous complete bowel movements – SCBM) per week gedurende de 12 weken durende behandelperiode.

Het aantal vrouwelijke patiënten bij wie laxermiddelen geen adequate verlichting bood die werden behandeld met de aanbevolen dosis van 2 mg Resolor (n=458) die een gemiddelde van ≥ 3 SCBM per week bereikten, was 31,0% (week 4) en 24,7% (week 12), versus 8,6% (week 4) en 9,2% (week 12)

op placebo. Een klinisch zinvolle verbetering van ≥ 1 SCBM per week, het belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt, werd bereikt bij 51,0% (week 4) en 44,2% (week 12) van de patiënten die werden behandeld met 2 mg Resolor versus 21,7% (week 4) en 22,6% (week 12) van de patiënten die werden behandeld met placebo.

Het effect van Resolor op spontane defecatie (spontaneous bowel movements - SBM) bleek ook statistisch beter dan placebo voor het deel van de patiënten dat gedurende de behandelingsperiode van 12 weken een verhoging van ≥ 1 SBM/week had. In week 12 had 68,3% van de patiënten die werden behandeld met 2 mg Resolor een gemiddelde toename van ≥ 1 SBM/week versus 37,0% van de patiënten die placebo ontvingen ($p < 0,001$ vs placebo).

In alle drie de onderzoeken leidde behandeling met Resolor daarnaast tot aanzienlijke verbeteringen in een gevalideerde en ziektespecifieke set graadmeters voor verschijnselen (PAC-SYM), waaronder abdominale (opgeblazen gevoel, ongemak, pijn en krampen), ontlasting (onvolledige defecatie, vals alarm, spanning, te hard, te klein) en rectale symptomen (pijnlijke defecatie, branderig gevoel, bloeding/inscheuren), bepaald na week 4 en week 12. Op week 4 was het percentage patiënten met een verbetering van ≥ 1 versus baseline in de PAC-SYM-subschalen voor abdominale symptomen, ontlasting en rectale symptomen respectievelijk 41,3%, 41,6% en 31,3% bij patiënten die werden behandeld met Resolor 2 mg in vergelijking met 26,9%, 24,4% en 22,9% bij patiënten op placebo. Soortgelijke resultaten werden waargenomen op week 12: respectievelijk 43,4%, 42,9% en 31,7% bij patiënten op 2 mg Resolor versus 26,9%, 27,2% en 23,4% bij patiënten op placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Een significant voordeel op een aantal metingen van kwaliteit van leven, zoals de mate van tevredenheid over de behandeling en over de stoelgang, fysiek en psychosociaal ongemak en zorgen en ongerustheden, werd ook opgemerkt tijdens de beoordelingen op week 4 en 12. Op week 4 was het percentage patiënten met een verbetering van ≥ 1 versus baseline in de patiëntenbeoordeling van constipatie - kwaliteit van leven tevredenheidssubscala (PAC-QOL) 47,7% bij patiënten die werden behandeld met Resolor 2 mg, in vergelijking met 20,2% bij patiënten op placebo. Soortgelijke resultaten werden waargenomen op week 12: 46,9% bij patiënten op 2 mg Resolor versus 19,0% bij patiënten op placebo ($p < 0,001$ vs placebo).

Bovendien werden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van Resolor bij mannelijke patiënten met chronische obstipatie onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken ($N=370$). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van dit onderzoek werd bereikt: een statistisch significant hoger percentage proefpersonen in de Resolorgroep (37,9%) had een gemiddelde van ≥ 3 SCMB's per week, vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (17,7%) ($p < 0,0001$) gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode van 12 weken. Het veiligheidsprofiel van Resolor kwam overeen met dat bij vrouwelijke patiënten.

Onderzoek op lange termijn

De werkzaamheid en veiligheid van Resolor bij patiënten (in de leeftijd van ≥ 18 jaar) met chronische obstipatie werden onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken ($N=361$). In de dubbelblinde behandelingsfase van 24 weken was er geen statistisch significant verschil ($p=0,367$) in het aantal patiënten met een gemiddelde stoelgangsfrequentie van ≥ 3 spontane, volledige defecaties (Spontaneous Complete Bowel Movements of SCBM's) per week (met name de responders) tussen de groep die met Resolor werd behandeld (25,1%) en de groep die een placebo (20,7%) kreeg. In de periode van week 1 tot week 12 was er geen statistisch significant verschil in de gemiddelde stoelgangsfrequentie van ≥ 3 spontane, volledige defecaties per week tussen de behandelingsgroepen. Dit komt niet overeen met de 5 andere multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 12 weken, waarin de werkzaamheid bij volwassen patiënten wel werd aangetoond in deze periode. Dit onderzoek wordt daarom als niet-eenduidig beschouwd met betrekking tot de werkzaamheid. Alle gegevens in totaal, inclusief de andere dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 12 weken, ondersteunen echter de werkzaamheid van Resolor. Het veiligheidsprofiel van Resolor in dit 24-

weken-durende onderzoek kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd vastgesteld in de voorgaande onderzoeken van 12 weken.

Gebleken is dat Resolor geen reboundverschijnselen veroorzaakt of afhankelijkheid induceert.

TQT-onderzoek

Er werd een gedegen onderzoek uitgevoerd naar de effecten van Resolor op het QT-interval bij therapeutische (2 mg) en suprathérapeutische doses (10 mg), die ook werden vergeleken met de effecten van placebo en een positieve controle. Op grond van gemiddelde QT-metingen en uitbijteranalyse liet dit onderzoek voor geen van de doses significante verschillen zien tussen Resolor en placebo. Dit bevestigde de resultaten van twee placebogecontroleerde onderzoeken naar het QT-interval. In dubbelblinde klinische onderzoeken was de incidentie van QT-gerelateerde ongewenste voorvallen en ventriculaire ritmestoornissen laag en vergelijkbaar met die van placebo.

Pediatri sche patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Resolor bij pediatri sche patiënten (in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar) met functionele constipatie werden geëvalueerd in een 8 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (N = 213), gevolgd door een 16 weken durend open-label, comparator-gecontroleerd (polyethyleenglycol 4000) onderzoek tot maximaal 24 weken (N = 197). De startdosis die werd toegediend, was 0,04 mg/kg/dag, getitreerd tussen 0,02 en 0,06 mg/kg/dag (tot een maximum van 2 mg per dag) voor kinderen met een gewicht ≤ 50 kg gegeven als Resolor drank of overeenkomstig placebo. Kinderen met een gewicht > 50 kg kregen 2 mg/dag Resolor tabletten of overeenkomstig placebo.

De respons op de behandeling werd gedefinieerd als ≥ 3 maal per week spontaan ontlasting krijgen en gemiddeld ≤ 1 per 2 weken een episode van fecale incontinentie. De resultaten van het onderzoek toonden geen verschil in werkzaamheid tussen Resolor en placebo met respectievelijke responspercentages van 17% en 17,8% (P = 0,9002). Resolor werd over het algemeen goed verdragen. De incidentie van proefpersonen met minstens 1 treatment-emergent adverse event (TEAE) was vergelijkbaar bij de behandelingsgroep met Resolor (69,8%) en de behandelingsgroep met placebo (60,7%). Het veiligheidsprofiel van Resolor bij kinderen was over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Prucalopride wordt snel geabsorbeerd; na een enkele orale dosis van 2 mg werd bij gezonde proefpersonen binnen 2-3 uur de C_{max} bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid is > 90%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van prucalopride.

Distributie

Prucalopride wordt in sterke mate gedistribueerd en heeft een steady-state verdelingsvolume (V_{d_{ss}}) van 567 liter. De plasma-eiwitbinding van prucalopride bedraagt ongeveer 30%.

Biotransformatie

Metabolisme is niet de belangrijkste eliminatieroute van prucalopride. *In vitro* vindt bij de mens de omzetting in de lever zeer langzaam plaats en er worden slechts kleine hoeveelheden metabolieten aangetroffen. In een onderzoek met orale doses radioactief gelabeld prucalopride bij de mens werden kleine hoeveelheden van zeven metabolieten teruggevonden in urine en feces. De kwantitatief voornaamste metaboliet in excreta, R107504, was verantwoordelijk voor respectievelijk 3,2% en 3,1% van de dosis in de urine en feces. Andere metabolieten die in de urine en feces werden aangetroffen en gekwantificeerd, waren R084536 (gevormd door N-dealkylering), verantwoordelijk voor 3% van de dosis en producten van hydroxylering (3% van de dosis), en N-oxidatie (2% van de dosis). Het onveranderde werkzame bestanddeel vormde ongeveer 92-94% van de totale radioactiviteit in plasma. R107504, R084536 en R104065 (gevormd door O-demethylering) werden geïdentificeerd als metabolieten die in kleine hoeveelheden in plasma werden teruggevonden.

Eliminatie

Een groot deel van het werkzame bestanddeel wordt onveranderd uitgescheiden (60-65% van de toegediende dosis in urine en ongeveer 5% in feces). Bij de renale uitscheiding van onveranderd prucalopride speelt zowel passieve filtratie als actieve secretie een rol. De plasmaklaring van prucalopride is gemiddeld 317 ml/min. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer één dag. Steady-state wordt binnen drie tot vier dagen bereikt. Bij eenmaaldaagse behandeling met 2 mg prucalopride fluctueren de steady-state plasmaconcentraties tussen dal- en piekwaarden van respectievelijk 2,5 en 7 ng/ml. De accumulatieverhouding na eenmaaldaagse toediening varieerde van 1,9 tot 2,3. De farmacokinetiek van prucalopride is binnen en buiten de therapeutische breedte evenredig aan de dosis (getest tot 20 mg). Bij langdurige behandeling met prucalopride eenmaal daags is de kinetiek tijdonafhankelijk.

Speciale patiëntengroepen

Populatiefarmacokinetiek

Uit een populatiefarmacokinetische analyse bleek dat de fictieve totale klaring van prucalopride gecorreleerd was aan de creatinineklaring, maar dat leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras geen invloed hadden.

Ouderen

Na een eenmaaldaagse toediening van 1 mg waren de piekplasmaconcentraties en de AUC van prucalopride bij ouderen 26% tot 28% hoger dan bij jongvolwassenen. Dit effect kan worden toegeschreven aan een verminderde nierfunctie bij ouderen.

Nierfunctiestoornis

Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie waren de plasmaconcentraties van prucalopride na een enkelvoudige dosis van 2 mg bij proefpersonen met lichte (Cl_{CR} 50-79 ml/min.) en matige (Cl_{CR} 25-49 ml/min.) nierfunctiestoornis gemiddeld respectievelijk 25% en 51% hoger. Bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min.) waren de plasmaconcentraties 2,3 zo hoog als de concentraties bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Niet-renale eliminatie is verantwoordelijk voor ongeveer 35% van de totale eliminatie. In een klein farmacokinetisch onderzoek waren de C_{max} en AUC van prucalopride, gemiddeld, 10-20% hoger bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Een extra serie onderzoeken naar de veiligheidsfarmacologie met een speciale nadruk op cardiovasculaire parameters liet geen relevante veranderingen in hemodynamische en van het ECG afgeleide parameters (QTc) zien, met uitzondering van een bescheiden toename van de hartslagfrequentie en bloeddruk waargenomen bij geanestheseerde varkens na intraveneuze toediening en een verhoging van de bloeddruk bij honden die bij bewustzijn waren na intraveneuze bolustoediening, die niet werd waargenomen bij geanestheseerde honden of na orale toediening bij honden waarbij vergelijkbare plasmaspiegels werden bereikt. Een subcutane neonatale/juvenile toxiciteitsstudie met ratten van 7-55 dagen oud resulteerde in een NOAEL van 10 mg/kg/dag. De AUC_{0-24h} blootstellingsniveaus bij het NOAEL ten opzichte van humane kinderen (bij een dosis van ongeveer 0,04 mg/kg/dag) varieerden van 21 tot 71, met voldoende veiligheidsmarges voor de klinische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling tablet

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Triacetine
Titaandioxide (E171)
Macrogol
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Indigotine aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenheidsaflevering (met weekkalender) met 7 tabletten. Elke verpakking bevat 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 of 84 x 1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/581/002 (28 tabletten)

EU/1/09/581/004 (7 tabletten)

EU/1/09/581/006 (14 tabletten)

EU/1/09/581/008 (84 tabletten)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2009

Datum van laatste verlenging: 06 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
België

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update moet jaarlijks tot aan verlenging worden ingediend.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Resolor filmomhulde tabletten, 1 mg.
prucalopride

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg prucalopride (als succinaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 x 1 filmomhulde tablet
14 x 1 filmomhulde tablet
28 x 1 filmomhulde tablet
84 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Resolor 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Resolor filmomhulde tabletten, 2 mg.
prucalopride

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg prucalopride (als succinaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 x 1 filmomhulde tablet
14 x 1 filmomhulde tablet
28 x 1 filmomhulde tablet
84 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Resolor 2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Resolor tabletten, 1 mg
prucalopride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Ma Di Wo Do Vr Za Zo

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Resolor tabletten, 2 mg
prucalopride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. OVERIGE

Ma Di Wo Do Vr Za Zo

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Resolor filmomhulde tabletten, 1 mg Resolor filmomhulde tabletten, 2 mg prucalopride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Resolor bevat de werkzame stof prucalopride.

Resolor behoort tot een groep geneesmiddelen die de darmbewegingen (gastro-intestinale prokinetiek) verbetert. Het werkt in op de spierwand van de darm, waardoor het herstel van de normale darmfunctie wordt bevorderd. Resolor wordt gebruikt voor de behandeling van chronische obstipatie (verstopping) bij volwassenen bij wie laxemiddelen onvoldoende werken.

Niet bedoeld voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U ondergaat nierdialysebehandeling.
- U lijdt aan perforatie van de darmwand of darmafsluiting, ernstige darmontsteking, zoals de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa of toxisch megacolon/megarectum.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met dit middel en vertel het aan uw arts als u:

- lijdt aan een ernstige nieraandoening,
- lijdt aan een ernstige leveraandoening,
- op dit moment onder controle bent bij een arts voor een ernstige medische aandoening zoals een long- of hartziekte, problemen met uw zenuwstelsel of met uw geestelijke gezondheid, kanker, aids of een hormoonstoornis.

Als u ernstige diarree heeft, werkt de anticonceptiepil mogelijk niet goed; in dat geval wordt het gebruik van een extra anticonceptiemethode aanbevolen. Zie de instructies in de bijsluiter van de anticonceptiepil die u gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Resolor nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Resolor kan met of zonder voedsel en dranken op elk moment van de dag worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Resolor wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens zwangerschap.

- Informeer uw arts wanneer u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden.
- Gebruik een betrouwbare anticonceptiemethode terwijl u Resolor gebruikt, om zwangerschap te voorkomen.
- Licht uw arts in wanneer u zwanger wordt tijdens de behandeling met Resolor.

Bij het geven van borstvoeding kan prucalopride worden uitgescheiden in de moedermelk.

Borstvoeding wordt niet aangeraden tijdens behandeling met Resolor. Bespreek dit met uw arts.

Vraag uw arts om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Resolor invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Soms kan Resolor echter duizeligheid of vermoeidheid veroorzaken, met name op de eerste dag van de behandeling, en dit kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Resolor bevat lactose

Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals in deze bijsluiter wordt beschreven of zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Gebruik Resolor elke dag voor zolang als uw arts dit voorschrijft.

Het is mogelijk dat de arts na de eerste 4 weken en met regelmatige tussenpozen daarna wil beoordelen hoe uw toestand is en hoeveel baat u heeft bij voortzetting van de behandeling.

De gebruikelijke dosis Resolor voor de meeste patiënten bedraagt één tablet van 2 mg eenmaal daags.

Als u ouder bent dan 65 jaar of een ernstige leverziekte heeft, is de aanvangsdosis één tablet van 1 mg eenmaal daags; uw arts kan deze dosis zo nodig verhogen tot 2 mg eenmaal daags.

Het is ook mogelijk dat uw arts een lagere dosis van één tablet van 1 mg per dag aanbeveelt als bij u sprake is van een ernstige nieraandoening.

De werking van het geneesmiddel zal door de inname van een hogere dan de aanbevolen dosis niet verbeteren.

Resolor is alleen bedoeld voor volwassenen en mag niet worden gebruikt door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Het is belangrijk u aan de dosis te houden die uw arts heeft voorgeschreven. Als u meer Resolor heeft ingenomen dan voorgeschreven, kunt u last krijgen van diarree, hoofdpijn en/of misselijkheid. Zorg in geval van diarree dat u voldoende water drinkt.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem gewoon uw volgende dosis op de gebruikelijke tijd in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van Resolor, kunnen uw verstoppingsverschijnselen terugkomen.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling doorgaans binnen enkele dagen.

De volgende bijwerkingen zijn zeer vaak gemeld (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden): hoofdpijn, misselijkheid, diarree en buikpijn.

De volgende bijwerkingen zijn vaak gemeld (kan bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden): verminderde eetlust, duizeligheid, braken, verstoorde spijsvertering (dyspepsie), winderigheid, abnormale darmgeluiden, vermoeidheid.

De volgende soms optredende bijwerkingen zijn ook waargenomen (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden): bevingen (tremoren), hartkloppingen, rectaal bloedverlies, vaker moeten plassen (pollakisurie), koorts en zich onwel voelen. Als u last krijgt van hartkloppingen, zeg dit dan tegen uw arts.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de strip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is prucalopride.

Eén filmomhulde tablet Resolor 1 mg bevat 1 mg prucalopride (als succinaat).

Eén filmomhulde tablet Resolor 2 mg bevat 2 mg prucalopride (als succinaat).

De andere stoffen in dit middel zijn:

Lactosemonohydraat (zie rubriek 2), microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, hypromellose, triacetine, titaandioxide (E171), macrogol. De tablet met 2 mg bevat daarnaast ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172), indigotine aluminiumlak (E132).

Hoe ziet Resolor er uit en hoeveel zit er in een verpakking?

Resolor filmomhulde tabletten, 1 mg, zijn witte tot gebroken witte, ronde tabletten, aan één zijde gemarkeerd met "PRU 1".

Resolor filmomhulde tabletten, 2 mg, zijn roze ronde tabletten, aan één zijde gemarkeerd met "PRU 2".

Resolor wordt geleverd in een aluminium/aluminium geperforeerde blisterverpakking voor eenheidsaflevering (met weekkalender) met 7 tabletten. Elke verpakking bevat 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 of 84 x 1 filmomhulde tablet.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in uw land beschikbaar zijn.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
België

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).