

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Resolor 1 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg prukaloprid (som suksinat).

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 142,5 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite til off-white, runde, bikonvekse tabletter, merket med "PRU 1" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Resolor er indisert for symptomatisk behandling av kronisk forstoppelse hos voksne der laksativer ikke gir tilstrekkelig lindring.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

*Voksne:* 2 mg én gang daglig, med eller uten mat, når som helst på dagen.

På grunn av den spesielle virkningsmekanismen til prukaloprid (stimulering av propulsiv motilitet), forventes det ikke at overskridelse av den daglige dosen på 2 mg vil øke effekten.

Hvis inntaket av prukaloprid én gang daglig ikke er effektivt etter 4 ukers behandling, bør pasienten undersøkes på nytt, og fordelene ved fortsatt behandling bør vurderes på nytt.

Effekten av prukaloprid er påvist ved dobbeltblindede, placebokontrollerte studier på opptil 3 måneder. Effekt er ikke påvist utover tre måneder i placebokontrollerte studier (se pkt. 5.1). Ved langvarig behandling bør fordelene revurderes med jevne mellomrom.

#### Spesielle populasjoner

*Eldre (> 65 år):* Begynn med 1 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Om nødvendig kan dosen økes til 2 mg én gang daglig.

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:* Dosen for pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) er 1 mg én gang daglig (se pkt. 4.3 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon:* Pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) starter med 1 mg én gang daglig som ved behov, og dersom 1 mg tolereres godt, kan økes til 2 mg for å bedre effekten (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon.

*Pediatrisk populasjon:* Resolor skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 5.1).

## Administrasjonsmåte

Oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1.
- Nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse.
- Tarmperforasjon eller obstruksjon på grunn av strukturell eller funksjonell lidelse i tarmveggen, obstruktiv ileus, alvorlig betennelsestilstand i tarmkanalen, som Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og toksisk megakolon/megarektum.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Utskilling via nyrene er hovedeliminasjonsvei for prukaloprid (se pkt. 5.2). En dose på 1 mg anbefales hos personer med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av Resolor til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) da det foreligger begrensede data fra pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Det er begrenset informasjon om sikkerhet og effekt av Resolor ved bruk hos pasienter med alvorlig og klinisk ustabil samtidig sykdom (f.eks. kardiovaskulær sykdom eller lungesykdom, nevrologiske eller psykiatriske lidelser, kreft eller AIDS og andre endokrine lidelser). En bør utvise forsiktighet når en forskriver Resolor til pasienter med disse lidelsene, spesielt ved bruk hos pasienter med tidligere arytmi eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Ved kraftig diaré kan effekten av p-piller reduseres, og det anbefales å bruke en ekstra prevensjonsmetode for å forhindre mulig svikt i effekten til p-pillen (se forskrivingsinformasjonen for p-pillen).

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemiddelet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Prukaloprid har et lavt farmakokinetisk interaksjonspotensiale. Det utskilles i utstrakt grad uendret i urin (ca. 60 % av dosen) og metabolismen *in vitro* er svært langsom.

Prukaloprid hemmet ikke spesifikke CYP450-aktiviteter i *in vitro*-studier i humane levermikrosomer ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Selv om prukaloprid kan være et svakt substrat for P-glykoprotein (P-gp), er det ikke en hemmer av P-gp i klinisk relevante konsentrasjoner.

#### Effekter av prukaloprid på farmakokinetikken til andre legemidler

En 30 % økning i plasmakonsentrasjoner av erytromycin ble påvist under samtidig administrasjon av prukaloprid. Mekanismen for denne interaksjonen er ikke klar.

Prukaloprid hadde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til warfarin, digoksin, alkohol, og paroksetin eller perorale kontraseptiva.

#### Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til prukaloprid

Ketokonazol (200 mg to ganger daglig), en potent hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte den systemiske eksponeringen for prukaloprid med omtrent 40 %. Denne effekten er for liten til å være klinisk

relevant. Interaksjoner av lignende størrelsesorden kan forventes for andre potente hemmere av P-gp, som verapamil, ciklosporin A og kinidin.

Terapeutiske doser av probenecid, cimetidin, erytromycin og paroksetin påvirker ikke farmakokinetikken til prukaloprid.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med prukaloprid.

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av prukaloprid hos gravide kvinner. Tilfeller av spontanabort er observert i kliniske studier, selv om forbindelsen med prukaloprid er ukjent på grunn av tilstedeværelse av andre risikofaktorer. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (inkludert svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling) (se 5.3). Resolor er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

##### Amming

En klinisk studie har vist at prukaloprid utskilles i morsmelk hos mennesker. I terapeutiske doser forventes imidlertid ingen effekter av Resolor på nyfødte/spedbarn som ammes. Det foreligger ingen data fra kvinner som ammet mens de brukte Resolor. Tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Resolor skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Dyrestudier antyder at fertilitet hos menn eller kvinner ikke påvirkes.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Resolor kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, ettersom det er meldt om svimmelhet og tretthet i kliniske studier, særlig i løpet av den første behandlingsdagen (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en integrert analyse av 17 dobbeltblinde placebokontrollerte studier ble Resolor gitt oralt til omtrent 3300 pasienter med kronisk forstoppelse. Av disse fikk mer enn 1500 pasienter Resolor i anbefalt dose på 2 mg per dag, mens omtrent 1360 pasienter ble behandlet med 4 mg prukaloprid daglig. Den hyppigst rapporterte bivirkningen forbundet med behandling med Resolor 2 mg er hodepine (17,8 %) og gastrointestinale symptomer (abdominale smerter (13,7 %), kvalme (13,7 %) og diaré (12,0 %)). Bivirkningene oppstår hovedsakelig i begynnelsen av behandlingen, og forsvinner vanligvis i løpet av et par dager med fortsatt behandling. Det er også rapportert om andre, mindre hyppige bivirkninger. Hoveddelen av bivirkningene hadde lett til moderat intensitet.

##### Bivirkninger i tabellform

Det ble rapportert om følgende bivirkninger i kontrollerte, kliniske studier ved anbefalt dose på 2 mg, med frekvenser tilsvarende: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), samt ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene beregnes med utgangspunkt i de integrerte analysene av 17 dobbeltblinde, placebokontrollerte, kliniske studier.

<b>Tabell 1: Bivirkninger i forbindelse med Resolor</b>		
<b>Organklassesystem</b>	<b>Insidenskategori</b>	<b>Bivirkning</b>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert matlyst
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Tremor, migrene
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré, abdominale smerter
	Vanlige	Oppkast, dyspepsi, flatulens, unormale tarmlyder
	Mindre vanlige	Rektal blødning
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Pollakiuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue
	Mindre vanlige	Pyreksi, uvelhet

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter første behandlingsdag ble de vanligste bivirkningene rapportert med lignende frekvenser (forekomst ikke mer enn 1 % differanse mellom prukaloprid og placebo) ved Resolorbehandling og placebo, med unntak av kvalme og diaré, som fremdeles oppsto oftere ved Resolorbehandling, men mindre uttalt (differanser i forekomst mellom Resolor og placebo på henholdsvis 1,3 % (kvalme) og 3,4 % (diaré)).

Palpitasjoner ble rapportert hos 0,7 % av placebopasientene, 0,9 % av pasientene som fikk 1 mg prukaloprid, 0,9 % av pasientene som fikk 2 mg prukaloprid og 1,9 % av pasientene som fikk 4 mg prukaloprid. Hoveddelen av pasientene fortsatte å bruke prukaloprid. Som for alle nye symptomer, bør pasientene diskutere ny forekomst av palpitasjoner med legen sin.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

I en studie hos friske forsøkspersoner var behandling med prukaloprid godt tolerert da det ble gitt i et opptitreringsregime på opptil 20 mg én gang daglig (10 ganger anbefalt terapeutisk dose). En overdosering kan føre til symptomer som følger av en økning av prukaloprids kjente farmakodynamiske effekter, og omfatte hodepine, kvalme og diaré. Spesifikk behandling er ikke tilgjengelig ved overdosering av Resolor. Dersom overdosering skulle forekomme, må pasienten

behandles symptomatisk, og støttende tiltak igangsettes som nødvendig. Omfattende væsketap ved diaré eller oppkast kan kreve korreksjon av elektrolyttforstyrrelser.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot forstoppelse, ATC-kode: A06AX05.

#### Virkningsmekanisme

Prukaloprid er et dihydrobenzofurankarboksamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prukaloprid er en selektiv serotoninreseptoragonist med høy affinitet (5-HT<sub>4</sub>), noe som trolig forklarer dets prokinetiske effekter. *In vitro* ble affinitet til andre reseptorer bare påvist ved konsentrasjoner som er minst 150 ganger høyere enn dets 5-HT<sub>4</sub>-reseptoraffinitet.

Hos rotter fremmet prukaloprid *in vivo*, ved doser over 5 mg/kg (ved og over 30–70 ganger klinisk eksponering), hyperprolaktinemi forårsaket av en antagonistisk virkning på D2-reseptoren.

Hos hunder endrer prukaloprid motilitetsmønstre i kolon via serotonin 5-HT<sub>4</sub>-reseptorstimulering: Det stimulerer proksimal kolonmotilitet, fremmer gastroduodenal motilitet og akselererer forsinket ventrikkeløstømming. I tillegg fremmes store migrasjonskontraksjoner av prukaloprid. Disse tilsvarende kolonmassebevegelsene hos mennesker og fungerer som hoveddrivkraften ved defekasjon. Hos hunder er effektene som observeres i mage/tarm-kanalen, følsomme for blokade med selektive 5-HT<sub>4</sub>-reseptoragonister, noe som illustrerer at de observerte effektene utøves via selektiv virkning på 5-HT<sub>4</sub>-reseptorer.

Disse farmakodynamiske egenskapene til prukaloprid er blitt bekreftet hos forsøkspersoner med kronisk forstoppelse ved hjelp av manometri i en åpen, randomisert, avleserblindet, cross-overstudie som undersøkte effekten av prukaloprid 2 mg og et osmotisk laksermiddel på tarmens motilitet, beregnet som antall bølgekontraksjoner med stor amplitude («high-amplitude propagating contractions», HAPC, også kalt massebevegelser). Sammenlignet med en forstoppelsesbehandling som virker ved hjelp av osmotisk effekt øker prukaloprids prokinetiske stimulering tarmens motilitet målt ved antall massebevegelser i de første 12 timene etter inntak av studielegemidlet. Den kliniske relevansen eller fordelene av denne virkningsmekanismen sammenlignet med andre laksantia er ikke blitt undersøkt.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Voksne pasienter

Effekten til Resolor ble påvist ved tre randomiserte, dobbeltblindede, 12-ukers, placebokontrollerte multisenterstudier hos personer med kronisk forstoppelse (n = 1279 på Resolor, 1124 kvinner, 155 menn). Resolor-dosene som ble studert ved hver av disse tre studiene, omfattet 2 mg og 4 mg én gang daglig. Det primære effektendepunktet var andelen (%) av personer som oppnådde normalisering av tarmfunksjonen, definert som et gjennomsnitt på tre eller flere spontane, komplette avføringer (SCBM – Spontaneous, Complete Bowel Movements) per uke i løpet av behandlingsperioden på 12 uker.

Andelen kvinnelige pasienter der laksativer ikke gir adekvat lindring, behandlet med den anbefalte dosen av 2 mg Resolor (n=458) og som nådde et gjennomsnitt på  $\geq 3$  SCBM pr. uke, var 31,0 % (uke 4) og 24,7 % (uke 12), kontra 8,6 % (uke 4) og 9,2 % (uke 12) i placebogruppen. En klinisk signifikant forbedring på  $\geq 1$  SCBM pr. uke, det viktigste sekundære endepunktet for effekt, ble oppnådd hos 51,0 % (uke 4) og 44,2 % (uke 12) behandlet med 2 mg Resolor, kontra 21,7 % (uke 4) og 22,6 % (uke 12) for placebopasienter.

Effekten av Resolor på spontane avføringer (SBM – spontaneous bowel movements) viste seg også å være statistisk overlegen placebo med hensyn til andelen av pasienter som hadde en økning på  $\geq 1$  SBM/uke i løpet av behandlingsperioden på 12 uker. I uke 12 hadde 68,3 % av pasientene

behandlet med 2 mg prukaloprid en gjennomsnittlig økning på  $\geq 1$  SBM/uke kontra 37,0 % av placebopasientene ( $p < 0,001$  kontra placebo).

I alle tre studiene førte også behandling med Resolor til signifikante forbedringer i et validert og sykdomsspesifikt sett med symptommålinger (PAC-SYM), inkludert symptomer forbundet med abdomen (oppblåsthet, ubehag, smerter og kramper), avføring (ufullstendig avføring, falsk alarm, trykking, for hard, for lite) og rektum (smertefull avføring, svie, blødninger/rifter), vurdert i uke 4 og uke 12. I uke 4 var andelen av pasienter med en forbedring på  $\geq 1$  kontra baseline i PAC-SYM symptomer forbundet med abdomen, avføring og rektum, henholdsvis 41,3 %, 41,6 % og 31,3 % hos pasienter behandlet med prukaloprid 2 mg sammenlignet med 26,9 %, 24,4 % og 22,9 % hos pasienter på placebo. Tilsvarende resultater ble observert i uke 12: henholdsvis 43,4 %, 42,9 % og 31,7 % hos pasienter som fikk 2 mg Resolor kontra 26,9 %, 27,2 % og 23,4 % hos placebopasienter ( $p < 0,001$  kontra placebo).

En signifikant fordel i en rekke livskvalitetsmålinger, som grad av tilfredshet med behandlingen og med tarmfunksjonen, fysisk og psykososialt ubehag og bekymringer og problemer, ble også observert ved tidspunktet for både 4- og 12-ukersvurderingen. I uke 4 var andelen av pasienter med en forbedring på  $\geq 1$  kontra baseline i livskvalitetsvurderingen PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale) 47,7 % hos pasienter behandlet med Resolor 2 mg sammenlignet med 20,2 % hos pasienter på placebo. Tilsvarende resultater ble observert i uke 12: 46,9 % hos pasienter som fikk 2 mg Resolor kontra 19,0 % hos placebopasienter ( $p < 0,001$  kontra placebo).

I tillegg ble effekt og sikkerhet av Resolor vurdert hos mannlige pasienter med kronisk forstoppelse i en 12-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (N=370). Studiens primære endepunkt ble nådd: en statistisk signifikant høyere andel forsøkspersoner i Resolor-gruppen (37,9 %) hadde et gjennomsnitt på  $\geq 3$  SCMB/uke sammenlignet med forsøkspersoner i placebo-gruppen (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) i løpet av den 12 ukers dobbeltblinde behandlingsperioden. Resolors sikkerhetsprofil var konsistent med den hos kvinnelige pasienter.

#### Langtidsstudie

Effekt og sikkerhet av Resolor hos pasienter ( $\geq 18$  år) med kronisk forstoppelse ble evaluert ved en 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (N=361). Andelen pasienter med en gjennomsnittlig ukentlig frekvens på  $\geq 3$  spontane, fullstendige avføringer (SCBMs) (dvs. respondere) gjennom den dobbeltblinde behandlingsfasen på 24 uker, var ikke statistisk forskjellig ( $p = 0,367$ ) mellom behandlingsgruppene som fikk Resolor (25,1 %) og placebo (20,7 %). Forskjellen mellom behandlingsgruppene i gjennomsnittlig ukentlig frekvens på  $\geq 3$  SCBMs var ikke statistisk signifikant gjennom uke 1–12, noe som ikke er konsistent med de 5 andre randomiserte, dobbeltblinde, 12-ukers placebokontrollerte multisenterstudiene som påviste effekt på dette tidspunktet hos voksne pasienter. Studien anses derfor for ikke å være konkluderende med tanke på effekt. De samlede dataene, inkludert de andre dobbeltblinde placebokontrollerte 12-ukersstudiene, støtter effekten av Resolor. Sikkerhetsprofilen til Resolor i denne 24-ukersstudien var konsistent med det som er registrert i de tidligere 12-ukersstudiene.

Resolor har vist seg å ikke forårsake tilbakefallsfenomen eller fremkalle avhengighet.

#### Grundig QT-studie

Det ble utført en grundig QT-studie for å evaluere effektene av Resolor på QT-intervallet ved terapeutiske (2 mg) og supratherapeutiske doser (10 mg) og sammenlignet med effektene av placebo og en positiv kontrollgruppe. Denne studien viste ikke signifikante forskjeller mellom Resolor og placebo ved noen av dosene, basert på gjennomsnittlige QT-målinger og analyse av slengere. Dette bekreftet resultatene av to placebokontrollerte QT-studier. Ved dobbeltblindede, kliniske studier var forekomsten av QT-relaterte bivirkninger og ventrikkellarytmi lav og sammenlignbar med placebo.

#### Pediatrik populasjon

Effekt og sikkerhet av Resolor hos pediatrike pasienter (mellom 6 måneder og 18 år) med funksjonell forstoppelse ble evaluert ved en 8-ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie (N = 213), etterfulgt

av en 16-ukers åpen komparatorkontrollert (polyetylen glykol 4000) studie i opptil 24 uker (N = 197). Administrert startdose var 0,04 mg/kg/dag, titrert mellom 0,02 og 0,06 mg/kg/dag (opptil maksimalt 2 mg daglig) for barn som veide  $\leq 50$  kg, gitt som mikstur, oppløsning av Resolor eller tilsvarende placebo. Barn som veide  $> 50$  kg, fikk 2 mg/dag Resolor-tabletter eller tilsvarende placebo.

Respons på behandlingen ble definert som et gjennomsnitt på  $\geq 3$  spontane avføringer (SBMs) per uke og et gjennomsnittlig antall avføringsinkontinensepisoder på  $\leq 1$  per 2 uker. Resultatene av studien viste ingen effektforskjell mellom Resolor og placebo, med responsfrekvenser på henholdsvis 17 % og 17,8 % (P = 0,9002). Resolor ble generelt godt tolerert. Forekomsten av forsøkspersoner med minst 1 behandlingstrengende bivirkning (TEAE) var tilsvarende mellom gruppen som fikk Resolor-behandling (69,8 %) og gruppen som ble behandlet med placebo (60,7 %). Generelt sett var sikkerhetsprofilen til Resolor hos barn den samme som hos voksne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Prukaloprid absorberes raskt, etter en oral enkeltdose på 2 mg hos friske personer ble  $C_{\max}$  oppnådd innen 2–3 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet er  $> 90$  %. Samtidig inntak av mat påvirker ikke den orale biotilgjengeligheten til prukaloprid.

### Distribusjon

Prukaloprid distribueres omfattende, og har et steady-state distribusjonsvolum ( $V_{dss}$ ) på 567 liter. Plasmaproteinbindingen av prukaloprid er omtrent 30 %.

### Biotransformasjon

Metabolisme er ikke hovedeliminasjonsvei for prukaloprid. *In vitro* er levermetabolisme hos mennesker svært langsom og kun mindre mengder metabolitter kan finnes. Ved en oraldosestudie med radiomerket prukaloprid hos mennesker, ble en liten mengde av sju metabolitter gjenfunnet i urin og feces. Metabolitten som er kvantitativt viktigst i ekskret, R107504, utgjorde 3,2 % og 3,1 % av dosen i henholdsvis urin og feces. Andre metabolitter som ble funnet og kvantifisert i urin og feces var R084536 (dannet ved N-dealkylering), som utgjorde 3 % av dosen og produkter av hydroksylering (3 % av dosen) og N-oksydering (2 % av dosen). Uendret virkestoff utgjorde omtrent 92-94 % av den totale radioaktiviteten i plasma. R107504, R084536 og R104065 (som dannes ved O-demetylering) ble identifisert som mindre plasmametabolitter.

### Eliminasjon

En stor andel av virkestoffet skilles ut uendret (60-65 % av den administrerte dosen i urinen og omtrent 5 % i feces). Utskilling via nyrene av uendret prukaloprid omfatter både passiv filtrering og aktiv sekresjon. Plasmaclearance av prukaloprid er i gjennomsnitt 317 ml/minutt. Terminal halveringstid er omtrent én dag. Steady state nås innen tre til fire dager. Ved behandling med 2 mg prukaloprid én gang daglig, svinger steady state-plasmakonsentrasjonen mellom minimums- og toppverdi på henholdsvis 2,5 og 7 ng/ml. Akkumulasjonsforholdet etter dosering én gang daglig var i området 1,9 til 2,3. Farmakokinetikken til prukaloprid er doseproporsjonal innenfor og utover det terapeutiske området (testet opptil 20 mg). Prukaloprid én gang daglig viser tidsuavhengig kinetikk ved langtidsbehandling.

### Spesielle populasjoner

#### Populasjonsfarmakokinetikk

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at tilsynelatende total clearance av prukaloprid sto i forhold til kreatininclearance, men at alder, kroppsvekt, kjønn eller rase ikke hadde noen innvirkning.

#### Eldre

Etter dosering én gang daglig med 1 mg var maksimal plasmakonsentrasjon og AUC for prukaloprid hos eldre forsøkspersoner 26 % til 28 % høyere enn hos unge voksne. Denne effekten kan skyldes redusert nyrefunksjon hos eldre.



### Nedsatt nyrefunksjon

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonen av prukaloprid etter én enkeltdose på 2 mg i gjennomsnitt 25 % og 51 % høyere enn hos forsøkspersoner med henholdsvis lett ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/minutt) og moderat ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/minutt) var plasmakonsentrasjonen 2,3 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Nedsatt leverfunksjon

Ikke-renal eliminering utgjør omtrent 35 % av den totale elimineringen. I en liten farmakokinetikkstudie var  $C_{max}$  og AUC for prukaloprid gjennomsnittlig 10-20 % høyere hos pasienter med moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. En utvidet serie av sikkerhetsfarmakologistudier med spesiell vekt på kardiovaskulære parametere viste ingen relevante endringer i hemodynamiske og EKG-avledede parametere (QTc) med unntak av en beskjeden økning i puls og blodtrykk som ble observert hos anesteserte griser etter intravenøs administrasjon og en økning i blodtrykk hos våkne hunder etter intravenøs bolusadministrasjon, som ikke ble observert verken hos anesteserte hunder eller etter oral administrasjon hos hunder som oppnådde tilsvarende plasmanivåer. En toksisitetsstudie med subkutan administrasjon hos neonatale/juvenile rotter i alderen 7-55 dager resulterte i et NOAEL («No Observed Adverse Event Level», nulleffektsnivå) på 10 mg/kg/dag.  $AUC_{0-24h}$ -eksponeringsforholdet ved NOAEL sammenlignet med barn hos mennesker (ved en daglig dose på ca. 0,04 mg/kg) varierte mellom 21 og 71, noe som gir tilstrekkelige sikkerhetsmarginer for den kliniske doseringen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloidal silikondioksid  
Magnesiumstearat

#### Tablettdrasjering

Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Triacetin  
Titandioksid (E171)  
Makrogol

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/aluminium perforerte endoseblistere (kalendermerkede) med 7 tabletter. Hver pakning inneholder 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/581/001/NO (28 tabletter)  
EU/1/09/581/003/NO (7 tabletter)  
EU/1/09/581/005/NO (14 tabletter)  
EU/1/09/581/007/NO (84 tabletter)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. oktober 2009  
Dato for siste fornyelse: 06. juni 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Resolor 2 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg prukaloprid (som suksinat).

Hjelpestoffer med kjent effekt. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 156,75 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rosa, runde, bikonvekse tabletter, merket med "PRU 2" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Resolor er indisert for symptomatisk behandling av kronisk forstoppelse hos voksne der laksativer ikke gir tilstrekkelig lindring.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

*Voksne:* 2 mg én gang daglig, med eller uten mat, når som helst på dagen.

På grunn av den spesielle virkningsmekanismen til prukaloprid (stimulering av propulsiv motilitet), forventes det ikke at overskridelse av den daglige dosen på 2 mg vil øke effekten.

Hvis inntaket av prukaloprid én gang daglig ikke er effektivt etter 4 ukers behandling, bør pasienten undersøkes på nytt, og fordelene ved fortsatt behandling bør vurderes på nytt.

Effekten av prukaloprid er påvist ved dobbeltblindede, placebokontrollerte studier på opptil 3 måneder. Effekt er ikke påvist utover tre måneder i placebokontrollerte studier (se pkt. 5.1). Ved langvarig behandling bør fordelene revurderes med jevne mellomrom.

#### Spesielle populasjoner

*Eldre (> 65 år):* Begynn med 1 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Om nødvendig kan dosen økes til 2 mg én gang daglig.

*Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:* Dosen for pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) er 1 mg én gang daglig (se pkt. 4.3 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

*Pasienter med nedsatt leverfunksjon:* Pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) starter med 1 mg én gang daglig som ved behov, og dersom 1 mg tolereres godt, kan økes til 2 mg for å bedre effekten (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mildt til moderat nedsatt leverfunksjon.

*Pediatrik populasjon:* Resolor skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 5.1).

## Administrasjonsmåte

Oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i punkt 6.1.
- Nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse.
- Tarmperforasjon eller obstruksjon på grunn av strukturell eller funksjonell lidelse i tarmveggen, obstruktiv ileus, alvorlig betennelsestilstand i tarmkanalen, som Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og toksisk megakolon/megarektum.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Utskilling via nyrene er hovedeliminasjonsvei for prukaloprid (se pkt. 5.2). En dose på 1 mg anbefales hos personer med sterkt nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Det bør utvises forsiktighet ved forskrivning av Resolor til pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C) da det foreligger begrensede data fra pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Det er begrenset informasjon om sikkerhet og effekt av Resolor ved bruk hos pasienter med alvorlig og klinisk ustabil samtidig sykdom (f.eks. kardiovaskulær sykdom eller lungesykdom, nevrologiske eller psykiatriske lidelser, kreft eller AIDS og andre endokrine lidelser). En bør utvise forsiktighet når en forskriver Resolor til pasienter med disse lidelsene, spesielt ved bruk hos pasienter med tidligere arytmi eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Ved kraftig diaré kan effekten av p-piller reduseres, og det anbefales å bruke en ekstra prevensjonsmetode for å forhindre mulig svikt i effekten til p-pillen (se forskrivningsinformasjonen for p-pillen).

Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemiddelet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Prukaloprid har et lavt farmakokinetisk interaksjonspotensiale. Det utskilles i utstrakt grad uendret i urin (ca. 60 % av dosen) og metabolismen *in vitro* er svært langsom.

Prukaloprid hemmet ikke spesifikke CYP450-aktiviteter i *in vitro*-studier i humane levermikrosomer ved terapeutisk relevante konsentrasjoner.

Selv om prukaloprid kan være et svakt substrat for P-glykoprotein (P-gp), er det ikke en hemmer av P-gp i klinisk relevante konsentrasjoner.

#### Effekter av prukaloprid på farmakokinetikken til andre legemidler

En 30 % økning i plasmakonsentrasjoner av erytromycin ble påvist under samtidig administrasjon av prukaloprid. Mekanismen for denne interaksjonen er ikke klar.

Prukaloprid hadde ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til warfarin, digoksin, alkohol, og paroksetin eller perorale kontraseptiva.

#### Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til prukaloprid

Ketokonazol (200 mg to ganger daglig), en potent hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte den systemiske eksponeringen for prukaloprid med omtrent 40 %. Denne effekten er for liten til å være klinisk

relevant. Interaksjoner av lignende størrelsesorden kan forventes for andre potente hemmere av P-gp, som verapamil, ciklosporin A og kinidin.

Terapeutiske doser av probenecid, cimetidin, erytromycin og paroksetin påvirker ikke farmakokinetikken til prukaloprid.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling med prukaloprid.

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av prukaloprid hos gravide kvinner. Tilfeller av spontanabort er observert i kliniske studier, selv om forbindelsen med prukaloprid er ukjent på grunn av tilstedeværelse av andre risikofaktorer. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (inkludert svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling) (se 5.3). Resolor er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

##### Amming

En klinisk studie har vist at prukaloprid utskilles i morsmelk hos mennesker. I terapeutiske doser forventes imidlertid ingen effekter av Resolor på nyfødte/spedbarn som ammes. Det foreligger ingen data fra kvinner som ammet mens de brukte Resolor. Tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandlingen med Resolor skal avsluttes/avstås fra.

##### Fertilitet

Dyrestudier antyder at fertilitet hos menn eller kvinner ikke påvirkes.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Resolor kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, ettersom det er meldt om svimmelhet og tretthet i kliniske studier, særlig i løpet av den første behandlingsdagen (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I en integrert analyse av 17 dobbeltblinde, placebokontrollerte studier ble Resolor gitt oralt til omtrent 3300 pasienter med kronisk forstoppelse. Av disse fikk mer enn 1500 pasienter Resolor i anbefalt dose på 2 mg per dag, mens omtrent 1360 pasienter ble behandlet med 4 mg prukaloprid daglig. Den hyppigst rapporterte bivirkningen forbundet med behandling med Resolor 2 mg er hodepine (17,8 %) og gastrointestinale symptomer (abdominale smerter (13,7 %), kvalme (13,7 %) eller diaré (12,0 %)). Bivirkningene oppstår hovedsakelig i begynnelsen av behandlingen, og forsvinner vanligvis i løpet av et par dager med fortsatt behandling. Det er også rapportert om andre, mindre hyppige bivirkninger. Hoveddelen av bivirkningene hadde lett til moderat intensitet.

##### Bivirkninger i tabellform

Det ble rapportert om følgende bivirkninger i kontrollerte, kliniske studier ved anbefalt dose på 2 mg, med frekvenser tilsvarende: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10000$ ), samt ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene beregnes med utgangspunkt i de integrerte analysene av 17 dobbeltblinde, placebokontrollerte, kliniske studier.

<b>Tabell 1: Bivirkninger i forbindelse med Resolor</b>		
<b>Organklassesytem</b>	<b>Insidenskategori</b>	<b>Bivirkning</b>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Redusert matlyst
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Tremor, migrene
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré, abdominale smerter
	Vanlige	Oppkast, dyspepsi, flatulens, unormale tarmlyder
	Mindre vanlige	Rektal blødning
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Pollakiuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet
	Mindre vanlige	Pyreksi, uvelhet

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Etter første behandlingsdag ble de vanligste bivirkningene rapportert med lignende frekvenser (forekomst ikke mer enn 1 % differanse mellom prukaloprid og placebo) ved Resolorbehandling og placebo, med unntak av kvalme og diaré, som fremdeles oppsto oftere ved Resolorbehandling, men mindre uttalt (differanser i forekomst mellom Resolor og placebo på henholdsvis 1,3 (kvalme) og 3,4 % (diaré)).

Palpitasjoner ble rapportert hos 0,7 % av placebopasientene, 0,9 % av pasientene som fikk 1 mg prukaloprid, 0,9 % av pasientene som fikk 2 mg prukaloprid og 1,9 % av pasientene som fikk 4 mg prukaloprid. Hoveddelen av pasientene fortsatte å bruke prukaloprid. Som for alle nye symptomer, bør pasientene diskutere ny forekomst av palpitasjoner med legen sin.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

I en studie hos friske forsøkspersoner var behandling med prukaloprid godt tolerert da det ble gitt i et opptitreringsregime på opptil 20 mg én gang daglig (10 ganger anbefalt terapeutisk dose). En overdosering kan føre til symptomer som følger av en økning av prukaloprids kjente farmakodynamiske effekter, og omfatte hodepine, kvalme og diaré. Spesifikk behandling er ikke tilgjengelig ved overdosering av Resolor. Dersom overdosering skulle forekomme, må pasienten behandles symptomatisk, og støttende tiltak igangsettes som nødvendig. Omfattende væsketap ved diaré eller oppkast kan kreve korreksjon av elektrolyttforstyrrelser.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot forstoppelse, ATC-kode: A06AX05.

#### Virkningsmekanisme

Prukaloprid er et dihydrobenzofurancarbonsamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prukaloprid er en selektiv serotoninreseptoragonist med høy affinitet (5-HT<sub>4</sub>), noe som trolig forklarer dets prokinetiske effekter. *In vitro* ble affinitet til andre reseptorer bare påvist ved konsentrasjoner som er minst 150 ganger høyere enn dets 5-HT<sub>4</sub>-reseptoraffinitet.

Hos rotter fremmet prukaloprid *in vivo*, ved doser over 5 mg/kg (ved og over 30–70 ganger klinisk eksponering), hyperprolaktinemi forårsaket av en antagonistisk virkning på D2-reseptoren.

Hos hunder endrer prukaloprid motilitetsmønstre i kolon via serotonin 5-HT<sub>4</sub>-reseptorstimulering: Det stimulerer proksimal kolonmotilitet, fremmer gastroduodenal motilitet og akselererer forsinket ventrikkeltømming. I tillegg fremmes store migrasjonskontraksjoner av prukaloprid. Disse tilsvarer kolonmassebevegelsene hos mennesker og fungerer som hoveddrivkraften ved defekasjon. Hos hunder er effektene som observeres i mage/tarm-kanalen, følsomme for blokade med selektive 5-HT<sub>4</sub>-reseptoragonister, noe som illustrerer at de observerte effektene utøves via selektiv virkning på 5-HT<sub>4</sub>-reseptorer.

Disse farmakodynamiske egenskapene til prukaloprid er blitt bekreftet hos forsøkspersoner med kronisk forstoppelse ved hjelp av manometri i en åpen, randomisert, avleserblindet, cross-overstudie som undersøkte effekten av prukaloprid 2 mg og et osmotisk laksermiddel på tarmens motilitet, beregnet som antall bølgekontraksjoner med stor amplitude («high-amplitude propagating contractions», HAPC, også kalt massebevegelser). Sammenlignet med en forstoppelsesbehandling som virker ved hjelp av osmotisk effekt øker prukaloprids prokinetiske stimulering tarmens motilitet målt ved antall massebevegelser i de første 12 timene etter inntak av studielegemidlet. Den kliniske relevansen eller fordelene av denne virkningsmekanismen sammenlignet med andre laksantia er ikke blitt undersøkt.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Voksne pasienter

Effekten til Resolor ble påvist ved tre randomiserte, dobbeltblindede, 12-ukers, placebokontrollerte multisenterstudier hos personer med kronisk forstoppelse (n = 1279 på Resolor, 1124 kvinner, 155 menn). Resolor-dosene som ble studert ved hver av disse tre studiene, omfattet 2 mg og 4 mg én gang daglig. Det primære effektendepunktet var andelen (%) av personer som oppnådde normalisering av tarmfunksjonen, definert som et gjennomsnitt på tre eller flere spontane, komplette avføringer (SCBM – Spontaneous, Complete Bowel Movements) per uke i løpet av behandlingsperioden på 12 uker.

Andelen kvinnelige pasienter der laksativer ikke gir adekvat lindring, behandlet med den anbefalte dosen av 2 mg Resolor (n=458) og som nådde et gjennomsnitt på  $\geq 3$  SCBM pr. uke, var 31,0 % (uke 4) og 24,7 % (uke 12), kontra 8,6 % (uke 4) og 9,2 % (uke 12) i placebogruppen. En klinisk signifikant forbedring på  $\geq 1$  SCBM pr. uke, det viktigste sekundære endepunktet for effekt, ble

oppnådd hos 51,0 % (uke 4) og 44,2 % (uke 12) behandlet med 2 mg Resolor, kontra 21,7 % (uke 4) og 22,6 % (uke 12) for placebopasienter.

Effekten av Resolor på spontane avføringer (SBM – spontaneous bowel movements) viste seg også å være statistisk overlegen placebo med hensyn til andelen av pasienter som hadde en økning på  $\geq 1$  SBM/uke i løpet av behandlingsperioden på 12 uker. I uke 12 hadde 68,3 % av pasientene behandlet med 2 mg Resolor en gjennomsnittlig økning på  $\geq 1$  SBM/uke kontra 37,0 % av placebopasientene ( $p < 0,001$  kontra placebo).

I alle tre studiene førte også behandling med Resolor til signifikante forbedringer i et validert og sykdomsspesifikt sett med symptommålinger (PAC-SYM), inkludert symptomer forbundet med abdomen (oppblåsthet, ubehag, smerter og kramper), avføring (ufullstendig avføring, falsk alarm, trykking, for hard, for lite) og rektum (smertefull avføring, svie, blødninger/rifter), vurdert i uke 4 og uke 12. I uke 4 var andelen av pasienter med en forbedring på  $\geq 1$  kontra baseline i PAC-SYM symptomer forbundet med abdomen, avføring og rektum, henholdsvis 41,3 %, 41,6 % og 31,3 % hos pasienter behandlet med Resolor 2 mg sammenlignet med 26,9 %, 24,4 % og 22,9 % hos pasienter på placebo. Tilsvarende resultater ble observert i uke 12: henholdsvis 43,4 %, 42,9 % og 31,7 % hos pasienter som fikk 2 mg Resolor kontra 26,9 %, 27,2 % og 23,4 % hos placebopasienter ( $p < 0,001$  kontra placebo).

En signifikant fordel i en rekke livskvalitetsmålinger, som grad av tilfredshet med behandlingen og med tarmfunksjonen, fysisk og psykososialt ubehag og bekymringer og problemer, ble også observert ved tidspunktet for både 4- og 12-ukersvurderingen. I uke 4 var andelen av pasienter med en forbedring på  $\geq 1$  kontra baseline i livskvalitetsvurderingen PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale) 47,7 % hos pasienter behandlet med Resolor 2 mg sammenlignet med 20,2 % hos pasienter på placebo. Tilsvarende resultater ble observert i uke 12: 46,9 % hos pasienter som fikk 2 mg Resolor kontra 19,0 % hos placebopasienter ( $p < 0,001$  kontra placebo).

I tillegg ble effekt og sikkerhet av Resolor vurdert hos mannlige pasienter med kronisk forstoppelse i en 12-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (N=370). Studiens primære endepunkt ble nådd: en statistisk signifikant høyere andel forsøkspersoner i Resolor-gruppen (37,9 %) hadde et gjennomsnitt på  $\geq 3$  SCMB/uke sammenlignet med forsøkspersoner i placebo-gruppen (17,7 %) ( $p < 0,0001$ ) i løpet av den 12 uke varende dobbeltblinde behandlingsperiode. Resolors sikkerhetsprofil var konsistent med den hos kvinnelige pasienter.

#### Langtidsstudie

Effekt og sikkerhet av Resolor hos pasienter ( $\geq 18$  år) med kronisk forstoppelse ble evaluert ved en 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (N=361). Andelen pasienter med en gjennomsnittlig ukentlig frekvens på  $\geq 3$  spontane, fullstendige avføringer (SCBMs) (dvs. respondere) gjennom den dobbeltblinde behandlingsfasen på 24 uker, var ikke statistisk forskjellig ( $p=0,367$ ) mellom behandlingsgruppene som fikk Resolor (25,1 %) og placebo (20,7 %). Forskjellen mellom behandlingsgruppene i gjennomsnittlig ukentlig frekvens på  $\geq 3$  SCBMs var ikke statistisk signifikant gjennom uke 1–12, noe som ikke er konsistent med de 5 andre randomiserte, dobbeltblinde, 12-ukers placebokontrollerte multisenterstudiene som påviste effekt på dette tidspunktet hos voksne pasienter. Studien anses derfor for ikke å være konkluderende med tanke på effekt. De samlede dataene, inkludert de andre dobbeltblinde placebokontrollerte 12-ukersstudiene, støtter effekten av Resolor. Sikkerhetsprofilen til Resolor i denne 24-ukersstudien var konsistent med det som er registrert i de tidligere 12-ukersstudiene.

Resolor har vist seg å ikke forårsake tilbakefallsfenomen eller fremkalle avhengighet.

#### Grundig QT-studie

Det ble utført en grundig QT-studie for å evaluere effektene av Resolor på QT-intervallet ved terapeutiske (2 mg) og supratherapeutiske doser (10 mg) og sammenlignet med effektene av placebo og en positiv kontrollgruppe. Denne studien viste ikke signifikante forskjeller mellom Resolor og placebo ved noen av dosene, basert på gjennomsnittlige QT-målinger og analyse av slengere. Dette bekreftet



resultatene av to placebokontrollerte QT-studier. Ved dobbeltblindede, kliniske studier var forekomsten av QT-relaterte bivirkninger og ventrikkelarytmi lav og sammenlignbar med placebo.

### *Pediatrik populasjon*

Effekt og sikkerhet av Resolor hos pediatrike pasienter (mellom 6 måneder og 18 år) med funksjonell forstoppelse ble evaluert ved en 8-ukers dobbeltblind, placebokontrollert studie (N = 213), etterfulgt av en 16-ukers åpen komparatorkontrollert (polyetylenglykol 4000) studie i opptil 24 uker (N = 197). Administrert startdose var 0,04 mg/kg/dag, titrert mellom 0,02 og 0,06 mg/kg/dag (opptil maksimalt 2 mg daglig) for barn som veide  $\leq$  50 kg, gitt som mikstur, oppløsning av Resolor eller tilsvarende placebo. Barn som veide  $>$  50 kg, fikk 2 mg/dag Resolor-tabletter eller tilsvarende placebo.

Respons på behandlingen ble definert som et gjennomsnitt på  $\geq$  3 spontane avføringer (SBMs) per uke og et gjennomsnittlig antall avføringsinkontinensepisoder på  $\leq$  1 per 2 uker. Resultatene av studien viste ingen effektforskjell mellom Resolor og placebo, med responsfrekvenser på henholdsvis 17 % og 17,8 % (P = 0,9002). Resolor ble generelt godt tolerert. Forekomsten av forsøkspersoner med minst 1 behandlingstrengende bivirkning (TEAE) var tilsvarende mellom gruppen som fikk Resolor-behandling (69,8 %) og gruppen som ble behandlet med placebo (60,7 %). Generelt sett var sikkerhetsprofilen til Resolor hos barn den samme som hos voksne.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Prukaloamid absorberes raskt, etter en oral enkeltdose på 2 mg hos friske personer ble  $C_{max}$  oppnådd innen 2–3 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet er  $>$  90 %. Samtidig inntak av mat påvirker ikke den orale biotilgjengeligheten til prukaloamid.

### Distribusjon

Prukaloamid distribueres omfattende, og har et steady-state distribusjonsvolum ( $V_{dss}$ ) på 567 liter. Plasmaproteinbindingen av prukaloamid er omtrent 30 %.

### Biotransformasjon

Metabolisme er ikke hovedeliminasjonsvei for prukaloamid. *In vitro* er levermetabolisme hos mennesker svært langsom og kun mindre mengder metabolitter kan finnes. Ved en oraldosestudie med radiomerket prukaloamid hos mennesker, ble en liten mengde av sju metabolitter gjenfunnet i urin og feces. Metabolitten som er kvantitativt viktigst i ekskret, R107504, utgjorde 3,2 % og 3,1 % av dosen i henholdsvis urin og feces. Andre metabolitter som ble funnet og kvantifisert i urin og feces var R084536 (dannet ved N-alkylering), som utgjorde 3 % av dosen og produkter av hydroksylering (3 % av dosen) og N-oksydering (2 % av dosen). Uendret virkestoff utgjorde omtrent 92-94 % av den totale radioaktiviteten i plasma. R107504, R084536 og R104065 (som dannes ved O-demetylering) ble identifisert som mindre plasmametabolitter.

### Eliminasjon

En stor andel av virkestoffet skilles ut uendret (60-65 % av den administrerte dosen i urinen og omtrent 5 % i feces). Utskilling via nyrene av uendret prukaloamid omfatter både passiv filtrering og aktiv sekresjon. Plasmaclearance av prukaloamid er i gjennomsnitt 317 ml/minutt. Terminal halveringstid er omtrent én dag. Steady state nås innen tre til fire dager. Ved behandling med 2 mg prukaloamid én gang daglig, svinger steady state-plasmakonsentrasjonen mellom minimums- og toppverdi på henholdsvis 2,5 og 7 ng/ml. Akkumulasjonsforholdet etter dosering én gang daglig var i området 1,9 til 2,3. Farmakokinetikken til prukaloamid er doseproporsjonal innenfor og utover det terapeutiske området (testet opptil 20 mg). Prukaloamid én gang daglig viser tidsuavhengig kinetikk ved langtidsbehandling.

### Spesielle populasjoner

#### Populasjonsfarmakokinetikk

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at tilsynelatende total clearance av prukaloamid sto i forhold til kreatininclearance, men at alder, kroppsvekt, kjønn eller rase ikke hadde noen innvirkning.

### Eldre

Etter dosering én gang daglig med 1 mg var maksimal plasmakonsentrasjon og AUC for prukaloprid hos eldre forsøkspersoner 26 % til 28 % høyere enn hos unge voksne. Denne effekten kan skyldes redusert nyrefunksjon hos eldre.

### Nedsatt nyrefunksjon

Sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonen av prukaloprid etter én enkeltdose på 2 mg i gjennomsnitt 25 % og 51 % høyere enn hos forsøkspersoner med henholdsvis lett ( $Cl_{CR}$  50–79 ml/minutt) og moderat ( $Cl_{CR}$  25–49 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/minutt) var plasmakonsentrasjonen 2,3 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Nedsatt leverfunksjon

Ikke-renal eliminering utgjør omtrent 35 % av den totale elimineringen. I en liten farmakokinetikkstudie var  $C_{max}$  og AUC for prukaloprid gjennomsnittlig 10-20 % høyere hos pasienter med moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.4).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Et utvidet serie av sikkerhetsfarmakologistudier med spesiell vekt på kardiovaskulære parametere viste ingen relevante endringer i hemodynamiske og EKG-avledede parametere (QTc) med unntak av en beskjeden økning i puls og blodtrykk som ble observert hos anesteserte griser etter intravenøs administrasjon og en økning i blodtrykk hos våkne hunder etter intravenøs bolusadministrasjon, som ikke ble observert verken hos anesteserte hunder eller etter oral administrasjon hos hunder som oppnådde tilsvarende plasmanivåer. En toksisitetsstudie med subkutan administrasjon hos neonatale/juvenile rotter i alderen 7-55 dager resulterte i et NOAEL («No Observed Adverse Event Level», nulleffektsnivå) på 10 mg/kg/dag.  $AUC_{0-24h}$ -eksponeringsforholdet ved NOAEL sammenlignet med barn hos mennesker (ved en daglig dose på ca. 0,04 mg/kg) varierte mellom 21 og 71, noe som gir tilstrekkelige sikkerhetsmarginer for den kliniske doseringen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Kolloidal silikondioksid  
Magnesiumstearat

#### Tablettdrasjering

Hypromellose  
Laktosemonohydrat  
Triacetin  
Titandioksid (E171)  
Makrogol  
Rødt jernoksid (E172)  
Gult jernoksid (E172)  
Indigokarmin, aluminiumlakk (E132)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

4 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/aluminium perforerte endoseblistere (kalendermerkede) med 7 tabletter. Hver pakning inneholder 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/581/002/NO (28 tabletter)  
EU/1/09/581/004/NO (7 tabletter)  
EU/1/09/581/006/NO (14 tabletter)  
EU/1/09/581/008/NO (84 tabletter)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. oktober 2009  
Dato for siste fornyelse: 06. juni 2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn årlig inntil fornyelse.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Resolor 1 mg tabletter, filmdrasjerte  
prukaloprid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg prukaloprid (som suksinat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
14 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
28 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
84 x 1 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.



**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/581/003/NO (7 tabletter)  
EU/1/09/581/005/NO (14 tabletter)  
EU/1/09/581/001/NO (28 tabletter)  
EU/1/09/581/007/NO (84 tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Resolor 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Resolor 2 mg tabletter, filmdrasjerte  
prukaloprid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg prukaloprid (som suksinat)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
14 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
28 x 1 tabletter, filmdrasjerte  
84 x 1 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/581/004/NO (7 tabletter)  
EU/1/09/581/006/NO (14 tabletter)  
EU/1/09/581/002/NO (28 tabletter)  
EU/1/09/581/008/NO (84 tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Resolor 2 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

**GJENNOMTRYKKSPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Resolor 1 mg tablett  
prukaloprid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

**GJENNOMTRYKKSPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Resolor 2 mg tabletter  
prukaloprid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

Man Tir Ons Tor Fre Lør Søn

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Resolor, 1 mg tabletter filmdrasjerte**

**Resolor, 2 mg tabletter filmdrasjerte**

prukaloprid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Resolor er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Resolor
3. Hvordan du bruker Resolor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Resolor
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva Resolor er, og hva det brukes mot**

Resolor inneholder virkestoffet prukaloprid.

Resolor tilhører en gruppe tarmbevegelsesfremmende legemidler (gastrointestinale prokinetika). Det virker på muskelveggen i tarmen og bidrar til å gjenopprette den normale tarmfunksjonen. Resolor brukes til behandling av kronisk forstoppelse hos voksne der laksativer ikke fungerer bra nok.

Skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

### **2. Hva du må vite før du bruker Resolor**

#### **Bruk ikke Resolor**

- dersom du er allergisk overfor prukaloprid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- hvis du får nyredialyse,
- hvis du lider av perforasjon eller obstruksjon i tarmveggen, alvorlig betennelse i tarmkanalen, som Crohns sykdom, ulcerøs kolitt eller toksisk megakolon/megarektum.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Resolor.

Vis forsiktighet ved bruk av Resolor, og si fra til legen dersom:

- du har alvorlig nyresykdom,
- du har alvorlig leversykdom,
- du for tiden er under overvåking av en lege for et alvorlig medisinsk problem, som lunge- eller hjertesykdom, problemer med nervesystemet eller mentale helseproblemer, kreft, AIDS eller en hormonforstyrrelse.

Dersom du har svært kraftig diaré, er det ikke sikkert at p-piller virker som de skal, og det anbefales å bruke ekstra prevensjon. Se instruksjonene i pakningsvedlegget for p-pillene du bruker.

### **Andre legemidler og Resolor**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Inntak av Resolor sammen med mat og drikke**

Resolor kan tas sammen med eller uten mat og drikke, når som helst på dagen.

### **Graviditet og amming**

Resolor er ikke anbefalt til bruk ved graviditet.

- Informer legen din dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Bruk en pålitelig prevensjonsmetode mens du tar Resolor, for å hindre graviditet.
- Informer legen din dersom du blir gravid under behandling med Resolor.

Når du ammer kan prukaloprid gå over i morsmelken. Amming er ikke anbefalt under behandling med Resolor. Rådfør deg med legen din om dette.

Rådfør deg med lege før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig av Resolor vil påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Noen ganger kan Resolor imidlertid forårsake svimmelhet og tretthet, særlig første behandlingsdag, og dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Resolor inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor visse sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

## **3. Hvordan du bruker Resolor**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Ta Resolor hver dag så lenge legen din forskriver det.

Legen kan ønske å revurdere tilstanden din og fordelen ved fortsatt behandling etter de første 4 ukene, og deretter med regelmessige intervaller.

Den vanlige dosen av Resolor er for de fleste pasienter én tablett på 2 mg én gang daglig.

Dersom du er eldre enn 65 år eller har alvorlig leversykdom, er startdosen én tablett på 1 mg én gang daglig, som legen din kan øke til 2 mg én gang daglig om nødvendig.

Legen din kan også anbefale en lavere dose på én tablett på 1 mg daglig dersom du har alvorlig nyresykdom.

Bruk av høyere doser enn anbefalt vil ikke gjøre at legemidlet fungerer bedre.

Resolor er kun beregnet til voksne og skal ikke tas av barn og ungdom under 18 år.

### **Dersom du tar for mye av Resolor**

Det er viktig at du holder deg til den dosen legen din har forskrevet. Dersom du har tatt for mye av Resolor, er det mulig at du får diaré, hodepine og/eller kvalme. Ved diaré må du sørge for at du drikker nok vann.



### **Dersom du har glemt å ta Resolor**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett. Ta bare neste dose til vanlig tid.

### **Dersom du avbryter behandlingen med Resolor**

Dersom du slutter å bruke Resolor, kan forstoppelsessymptomene dine komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene oppstår hovedsakelig i begynnelsen av behandlingen, og forsvinner vanligvis i løpet av et par dager med fortsatt behandling.

Følgende svært vanlige bivirkninger er rapportert (kan ramme flere enn 1 av 10 personer): hodepine, kvalme, diaré og smerter i buken.

Følgende vanlige bivirkninger er rapportert (kan ramme inntil 1 av 10 personer): redusert appetitt, svimmelhet, oppkast, fordøyelsesbesvær (dyspepsi), luft i magen, unormale tarmlyder, tretthet.

Følgende mindre vanlige bivirkninger er rapportert (kan ramme inntil 1 av 100 personer): tremor, hjertebank, rektal blødning, økt urineringshyppighet (pollakiuri), feber og uvelhet. Informer legen din dersom du får hjertebank.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Resolor**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i original blisterpakning for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Resolor**

Virkestoff er prukaloprid.

Én filmdrasjert tablett Resolor 1 mg inneholder 1 mg prukaloprid (som suksinat).

Én filmdrasjert tablett Resolor 2 mg inneholder 2 mg prukaloprid (som suksinat).

Andre innholdsstoffer er:

Laktosemonohydrat (se avsnitt 2), mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal silikondioksid, magnesiumstearat, hypromellose, triacetin, titandioksid (E171), makrogol.

Tabletten på 2 mg inneholder også rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), indigokarmin aluminiumlakk (E132).

**Hvordan Resolor ser ut og innholdet i pakningen**

Resolor 1 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite, runde tabletter merket med "PRU 1" på den ene siden.

Resolor 2 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, runde tabletter merket med "PRU 2" på den ene siden.

Resolor leveres i aluminium/aluminium perforerte endoseblistere (kalendermerkede), som inneholder 7 tabletter. Hver pakning inneholder 7x1, 14x1, 28x1 eller 84x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irland

Tlf: +44(0)1256 894 959

E-mail: medinfoEMEA@shire.com

**Tilvirker**

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Belgia

Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen

I-04100 Borgo San Michele (Latina)

Italia

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.