BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Resolor 1 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg prukaloprid (som succinat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 142,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Vita till benvita, runda, bikonvexa tabletter märkta PRU 1 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Resolor är avsett för symtomatisk behandling av kronisk förstoppning hos vuxna där laxativ inte ger tillfredsställande lindring.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Vuxna: 2 mg en gång dagligen med eller utan föda när som helst under dygnet.

På grund av prukaloprids specifika verkningssätt (stimulering av propulsiv motilitet) antas inte överskridande av en daglig dos på 2 mg öka effekten.

Om intag av prukaloprid en gång dagligen inte har effekt efter 4 veckors behandling bör patienten undersökas på nytt och nyttan av en fortsatt behandling övervägas.

Prukaloprids effekt har fastställts i dubbelblinda placebokontrollerade studier under upp till 3 månader. Effekt efter tre månader har inte visats i placebokontrollerade studier (se avsnitt 5.1). Om behandlingen varar en längre tid bör nyttan bedömas med regelbundna mellanrum.

Speciella populationer
Äldre personer (>65 år): Börja med 1 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Vid behov kan dosen ökas till 2 mg en gång dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Dosen för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) är 1 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.3 och 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) börjar med 1 mg en gång dagligen vilket kan ökas till 2 mg vid behov för att öka effekten och om dosen på 1 mg tolereras väl (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population: Resolor ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt
Oral användning

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt njurfunktion som kräver dialys.
- Tarmperforation eller -obstruktion på grund av strukturell eller funktionell störning i tarmväggen, obstruktiv ileus, svåra inflammatoriska tillstånd i tarmkanalen, såsom Crohns sjukdom och ulcerös kolit och toxisk megakolon/megarektum.

4.4 Varningar och försiktighet

Njurutsöndring är huvudvägen för eliminering av prukaloprid (se avsnitt 5.2). En dos på 1 mg rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Resolor till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på grund av begränsade data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Det finns begränsad information om säkerhet och effekt för Resolor till patienter med svår och kliniskt instabil samtidig sjukdom (t.ex. hjärt-kärl- eller lungsjukdom, neurologiska eller psykiska störningar, cancer eller AIDS och andra endokrina störningar). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Resolor till patienter med dessa tillstånd, särskilt vid användning till patienter med en sjukdomshistoria med arytmi eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Vid svår diarré kan verkan av orala preventivmedel försvagas och användning av en ytterligare preventivmetod rekommenderas för att förhindra att det orala preventivmedlet eventuellt inte skyddar (se förskrivningsinformationen för det orala preventivmedlet).

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prukaloprid har en låg farmakokinetisk interaktionspotential. Större delen utsöndras oförändrad i urinen (cirka 60 % av dosen) och metabolismen *in vitro* är mycket långsam.

Prukaloprid hämmade inte specifika CYP450-aktiviteter i *in vitro*-studier i humana levermikrosomer vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Även om prukaloprid kan vara ett svagt substrat för P-glykoprotein (P-gp) är den inte en hämmare av P-gp vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekter av prukaloprid på farmakokinetiken för andra läkemedel
En trettioprocentig ökning av plasmakoncentrationerna av erytromycin sågs under samtidig administrering med prukaloprid. Mekanismen för denna interaktion är oklar.

Prukaloprid hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för warfarin, digoxin, alkohol, paroxetin eller orala preventivmedel.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för prukaloprid
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), som är en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp, ökade den systemiska exponeringen för prukaloprid med cirka 40 %. Denna effekt är för liten för att vara

kliniskt relevant. Interaktioner av samma storleksordning kan förväntas med andra potenta hämmare av P-gp, såsom verapamil, cyklosporin A och kinidin.

Terapeutiska doser av probenecid, cimetidin, erytromycin och paroxetin hade ingen verkan på prukaloprids farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder
Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med prukaloprid.

Graviditet
Det finns begränsad mängd data från användningen av prukaloprid hos gravida kvinnor. Det har observerats fall av spontan abort under kliniska studier, men då det även har funnits andra riskfaktorer är sambandet med prukaloprid okänt. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter beträffande reproduktionstoxicitet (inklusive graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel) (se 5.3). Resolor rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning
En humanstudie har visat att prukaloprid utsöndras i bröstmjölk. Terapeutiska doser av Resolor förutses inte ha några effekter på nyfödda barn/spädbarn som ammas. I avsaknad av data från människa hos kvinnor som aktivt ammar medan de tar Resolor, bör ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Resolor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
Djurstudier tyder inte på effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Resolor kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel och trötthet har observerats i kliniska studier, speciellt under den första dagen av behandling (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
I en integrerad analys av 17 dubbelblinda, placebokontrollerade studier gavs Resolor oralt till cirka 3 300 patienter med kronisk förstoppning. Av dessa fick över 1 500 patienter den rekommenderade dosen Resolor på 2 mg dagligen, medan cirka 1 360 patienter behandlades med 4 mg prukaloprid dagligen. De vanligaste rapporterade biverkningarna som associeras med behandling med 2 mg Resolor är huvudvärk (17,8 %) och gastrointestinala symtom (buksmärta (13,7 %), illamående (13,7 %) och diarré (12,0 %)). Biverkningarna uppträder företrädesvis i början av behandlingen och försvinner vanligen inom ett par dagar med fortsatt behandling. Andra biverkningar har rapporterats sporadiskt. Största delen av biverkningarna var av lindrig eller måttlig intensitet.

Tabell över biverkningar
De följande biverkningarna rapporterades i kontrollerade kliniska studier med den rekommenderade dosen på 2 mg med frekvenser som motsvarar mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (≤ 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna har beräknats från den integrerade analysen av 17 dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

Tabell 1: Biverkningar som associeras med Resolor		
Organsystem	**Frekvenskategori**	**Biverkning**
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Tremor, migrän
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Vertigo
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré, buksmärta
	Vanliga	Kräkning, dyspepsi, flatulens, onormala tarmljud
	Mindre vanliga	Rektal blödning
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Pollakiuri
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Pyrexi, sjukdomskänsla

Beskrivning av utvalda biverkningar
Efter första behandlingsdagen rapporterades de vanligaste biverkningarna med liknande frekvenser (skillnad i förekomst var inte mer än 1 % mellan prukaloprid och placebo) under behandling med Resolor som med placebo, med undantag av illamående och diarré som förekom mera frekvent under Resolor-behandling, men mindre tydligt (skillnad i förekomst mellan Resolor och placebo på 1,3 % (illamående) och 3,4 % (diarré)).

Palpitationer rapporterades hos 0,7 % av placebopatienterna, hos 0,9 % av 1 mg prukaloprid-patienterna, hos 0,9 % av 2 mg prukaloprid-patienterna och hos 1,9 % av 4 mg prukaloprid-patienterna. Största delen av patienterna fortsatte att använda prukaloprid. Liksom fallet är med alla nya symtom ska patienten diskutera nya anfall av palpitationer med sin läkare.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I en studie med friska frivilliga försökspersoner tolererades behandling med prukaloprid väl då det gavs i ett upptitreringsschema upp till 20 mg en gång dagligen (10 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen). En överdosering kan leda till symtom som orsakas av en överdrift av prukaloprids kända farmakodynamiska effekter och omfattar huvudvärk, illamående och diarré. Specifik behandling finns inte tillgänglig för en överdosering av Resolor. Om en överdosering sker bör patienten behandlas symtomatiskt och stödåtgärder insättas vid behov. Kraftig förlust av vätska genom diarré eller kräkning kan kräva korrektion av elektrolytrubbningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Laxantia, övriga medel, ATC-kod: A06AX05.

Verkningsmekanism
Prukaloprid är en dihydrobensofurankarboxamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prukaloprid är en selektiv 5-HT_4-serotoninreceptoragonist med hög affinitet, vilket sannolikt förklarar dess prokinetiska effekter. *In vitro* har affinitet för andra receptorer endast upptäckts i koncentrationer som minst 150-faldigt överstiger dess 5-HT_4 receptoraffinitet. Hos råttor framkallade prukaloprid *in vivo* vid doser över 5 mg/kg (vid och över 30–70 gånger den kliniska exponeringen) hyperprolaktinemi som orsakas av antagonistisk verkan vid D2-receptorn.

Hos hundar förändrar prukaloprid motilitetsmönstren i kolon genom stimulering av serotonin 5-HT_4-receptorn: det stimulerar proximal motilitet i kolon, förstärker gastroduodenal motilitet och accelererar fördröjd gastrisk tömning. Vidare framkallar prukaloprid väldiga migrerande kontraktioner. Dessa är likartade med massrörelserna i kolon hos människor och ger den huvudsakliga drivkraften för avföring. Hos hundar är de observerade effekterna i matsmältningskanalen känsliga för blockering med selektiva 5-HT_4-receptorantagonister, vilket illustrerar att de observerade effekterna utövas genom selektiv effekt på 5-HT_4-receptorer.

Dessa farmakodynamiska effekter av prukaloprid har bekräftats hos försökspersoner med kronisk förstoppning med hjälp av manometri i en öppen, randomiserad, läsarblindad överkorsningsstudie som undersökte effekterna av prukaloprid 2 mg och ett osmotiskt laxermedel på kolonmotilitet som bestämdes genom antalet propagerande kolonkontraktioner av hög amplitud (HAPC, även kallade väldiga migrerande kontraktioner). Jämfört med en förstoppningsbehandling som verkar genom osmotisk effekt ökade prokinetisk stimulering med prukaloprid kolonmotiliteten mätt som antalet HAPC under de första 12 timmarna efter intag av studieläkemedlet. Den kliniska betydelsen eller nyttan av denna verkningsmekanism jämfört med andra laxermedel har inte undersökts.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxen population
Resolors effekt har fastställts i tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, 12 veckors placebokontrollerade studier av patienter med kronisk förstoppning (n=1 279 med Resolor, 1 124 kvinnor, 155 män). De studerade Resolor-doserna i var och en av dessa tre studier var 2 mg och 4 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet var andelen (%) patienter som uppnådde normalisering av tarmtömning, vilket definierades som ett medeltal av tre eller fler spontana, fullständiga tarmtömningar per vecka under den 12 veckor långa behandlingsperioden.

Andelen kvinnliga patienter för vilka laxativ inte gett tillräcklig lindring och som behandlats med den rekommenderade dosen på 2 mg Resolor (n=458) och uppnått ett genomsnitt på ≥ 3 SCBM per vecka var 31,0 % (vecka 4) och 24,7 % (vecka 12) mot 8,6 % (vecka 4) och 9,2 % (vecka 12) på placebo. En kliniskt meningsfull förbättring på ≥ 1 SCBM per vecka, det viktigaste sekundära effektmåttet, uppnåddes hos 51,0 % (vecka 4) och 44,2 % (vecka 12) av patienterna som behandlades med 2 mg Resolor mot 21,7 % (vecka 4) och 22,6 % (vecka 12) för placebopatienterna.

Effekten av Resolor på spontan tarmtömning (SBM) visade sig även vara statistiskt överlägsen placebo för den andel patienter som hade en ökning på ≥ 1 SBM/vecka under den 12 veckor långa behandlingsperioden. Vid vecka 12 hade 68,3 % av patienterna som behandlats med 2 mg Resolor en genomsnittlig ökning på ≥ 1 SBM/vecka jämfört med 37,0 % av patienterna på placebo ($p < 0,001$ jämfört med placebo).

I alla de tre studierna resulterade behandlingen med Resolor också i signifikanta förbättringar i en validerad och sjukdomsspecifik uppsättning mått på symtom (PAC-SYM), där buk- (uppsvälldhet, obehag, smärta och kramper), avförings- (ofullständiga tarmtömningar, falskt alarm, krystning, för

hård, för liten) och rektala (smärtsamma tarmtömningar, sveda, blödning/sprickor) symtom ingick, och som bestämdes vecka 4 och vecka 12. Vid vecka 4 var andelen patienter med en förbättring på ≥ 1 jämfört med baslinjen i PAC-SYM-subskalorna för buk-, avförings- och rektala symtom 41,3 %, 41,6 % respektive 31,3 % för patienter som behandlats med Resolor 2 mg jämfört med 26,9 %, 24,4 % och 22,9 % för patienter på placebo. Likartade resultat observerades vid vecka 12: 43,4 %, 42,9 % respektive 31,7 % för patienter som behandlats med 2 mg Resolor jämfört med 26,9 %, 27,2 % och 23,4 % för patienter på placebo (p < 0,001 jämfört med placebo).

En signifikant förbättring av ett antal livskvalitetsmått, såsom graden av tillfredsställelse med behandlingen och med tarmvanor, fysiskt och psykosocialt obehag och bekymmer och oro, observerades också vid båda bedömningstidpunkterna, vecka 4 och vecka 12. Vid vecka 4 var andelen patienter med en förbättring på ≥ 1 jämfört med baslinjen i subskalan PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction) 47,7 % för patienter som behandlats med Resolor 2 mg jämfört med 20,2 % för patienter på placebo. Likartade resultat observerades vid vecka 12: 46,9 % för patienter som behandlats med 2 mg Resolor jämfört med 19,0 % för patienter på placebo (p < 0,001 jämfört med placebo).

Dessutom utvärderades Resolors effekt, säkerhet och tolerabilitet hos manliga patienter med kronisk förstoppning i en 12-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (n=370). Studiens primära effektmått uppfylldes: en statistiskt signifikant högre procentandel försökspersoner i Resolor-gruppen (37,9 %) hade ett genomsnitt på ≥3 SCBM/vecka jämfört med försökspersoner i placebogruppen (17,7 %) (p<0,0001) under den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor. Resolors säkerhetsprofil överensstämde med den som sågs hos kvinnliga patienter.

Långtidsstudie
Resolors säkerhet och effekt hos patienter (i åldern ≥18 år) med kronisk förstoppning utvärderades i en 24-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (n=361). Det var ingen statistisk skillnad (p=0,367) mellan andelen patienter med en genomsnittlig veckofrekvens på ≥3 spontana, fullständiga tarmtömningar (SCBM) per vecka (dvs. patienter som svarade på behandling) under den 24 veckor långa dubbelblinda behandlingsfasen i behandlingsgrupperna som fick Resolor (25,1 %) respektive placebo (20,7 %). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna i den genomsnittliga veckofrekvensen på ≥3 SCBM per vecka var inte statistiskt signifikant under vecka 1-12, vilket inte stämmer med de fem övriga randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade 12 veckor långa multicenterstudierna som visade effekt vid denna tidpunkt hos vuxna patienter. Studien anses därför inte vara beviskraftig med avseende på effekt. Den totala mängden data inklusive de övriga dubbelblinda, placebokontrollerade 12-veckorsstudierna bekräftar dock Resolors effekt. Resolors säkerhetsprofil i denna 24-veckorsstudie överensstämde med vad som observerades i de tidigare 12-veckorsstudierna.

Det har visat sig att Resolor inte orsakar återfallsfenomen och inte heller är beroendeframkallande.

TQT-studie
En ingående QT-studie genomfördes för att utvärdera effekterna av Resolor på QT-intervallet vid terapeutiska (2 mg) och supraterapeutiska (10 mg) doser och jämfördes med effekterna av placebo och en positiv kontroll. Denna studie visade inte några signifikanta skillnader mellan Resolor och placebo vid någondera dosen, baserat på medelvärdet för QT-tiden och avvikelseanalys. Detta bekräftade resultaten från två placebokontrollerade QT-studier. I dubbelblinda kliniska studier var förekomsten av QT-relaterade händelser och ventrikulära arytmier låg och jämförbar med placebo.

Pediatrisk population
Effekt och säkerhet för Resolor för pediatriska patienter (i åldern 6 månader till 18 år) med funktionell förstoppning utvärderades i en 8-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad prövning (n=213), följd av en 16-veckors, öppen, jämförelseläkemedelskontrollerad (polyetylenglykol 4000) studie i upp till 24 veckor (n=197). Den startdos som administrerades var 0,04 mg/kg/dag titrerad mellan 0,02 och 0,06 mg/kg/dag (till högst 2 mg dagligen) för barn som vägde ≤50 kg, vilken gavs som en oral lösning av Resolor eller matchande placebo. Barn som vägde >50 kg fick Resolor-tabletter 2 mg/dag eller matchande placebo.

Behandlingsrespons definierades som att i genomsnitt ha ≥3 spontana tarmtömningar (SBM) per vecka och ett genomsnittligt antal episoder av fekal inkontinens på ≤1 per 2 veckor. Resultaten av studien visade inte någon skillnad i effekt mellan Resolor och placebo med responsfrekvenser på 17 % respektive 17,8 % (p=0,9002). Resolor tolererades i allmänhet väl. Förekomsten av försökspersoner med minst 1 behandlingsutlöst biverkning var likartad hos gruppen som behandlades med Resolor (69,8 %) och gruppen som behandlades med placebo (60,7 %). Totalt sett var säkerhetsprofilen för Resolor hos barn samma som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Prukaloprid absorberas snabbt. Efter en oral singeldos på 2 mg hos friska försökspersoner uppnåddes C_{max} på 2–3 timmar. Den absoluta orala biotillgängligheten är > 90 %. Samtidigt intag av föda påverkar inte prukaloprids orala biotillgänglighet.

Distribution
Prukaloprid distribueras i stor omfattning och har en distributionsvolym (Vd_{ss}) i steady-state på 567 liter. Prukaloprids plasmaproteinbindning är cirka 30 %.

Metabolism
Metabolism är inte huvudvägen för eliminering av prukaloprid. *In vitro* sker metabolism genom människans lever mycket långsamt och endast små mängder metaboliter upptäcks. I en oraldosstudie med radioaktivt prukaloprid i människan återvanns små mängder av sju metaboliter i urin och avföring. Den kvantitativt viktigaste metaboliten i exkret, R107504, svarade för 3,2 % och 3,1 % av dosen i urin respektive avföring. Andra metaboliter som identifierades och kvantifierades i urin och avföring var R084536 (bildas genom N-dealkylering) som svarade för 3 % av dosen och produkter av hydroxylering (3 % av dosen) och N-oxidation (2 % av dosen). Oförändrat aktivt ämne utgjorde cirka 92-94 % av den totala radioaktiviteten i plasma. R107504, R084536 och R104065 (bildas genom O-demetylering) identifierades som mindre plasmametaboliter.

Eliminering
En stor fraktion av det aktiva ämnet utsöndras oförändrad (60-65 % av den administrerade dosen i urin och cirka 5 % i avföring). Njurutsöndring av oförändrat prukaloprid innebär både passiv filtrering och aktiv utsöndring. Prukaloprids plasma-clearance är i medeltal 317 ml/min. Dess terminala halveringstid är ungefär ett dygn. Steady-state uppnås inom tre till fyra dygn. Vid behandling en gång om dagen med 2 mg prukaloprid fluktuerar plasmakoncentrationerna i steady-state mellan lägsta värdet 2,5 ng/mg och högsta värdet 7 ng/ml. Ackumulationsförhållandet efter en dosering en gång dagligen var mellan 1,9 och 2,3. Prukaloprids farmakokinetik är dosproportionell inom och utanför det terapeutiska området (testat upp till 20 mg). Dosering en gång dagligen av prukaloprid uppvisar icke tidsbunden kinetik under långvarig behandling.

Speciella populationer

Populationsfarmakokinetik
En populationsfarmakokinetisk analys visade att den uppenbara totala clearance av prukaloprid korrelerade med kreatinin-clearance, men att ålder, kroppsvikt, kön eller ras inte hade någon inverkan.

Äldre personer
Efter dosering en gång dagligen med 1 mg var högsta plasmakoncentrationerna och AUC av prukaloprid hos äldre personer 26 % till 28 % högre än hos unga vuxna. Denna effekt kan tillskrivas en minskad njurfunktion hos äldre personer.

Nedsatt njurfunktion
Jämfört med patienter med normal njurfunktion var plasmakoncentrationerna av prukaloprid efter en singeldos på 2 mg-dos i medeltal 25 % respektive 51 % högre hos patienter med lindrigt (Cl_{CR} 50-79 ml/min) och måttligt (Cl_{CR} 25-49 ml/min) nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt

njurfunktion ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) var plasmakoncentrationerna 2,3 gånger nivåerna hos friska personer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Eliminering som inte sker genom njurarna bidrar till cirka 35 % av den totala elimineringen. I en liten farmakokinetisk studie var C_{max} och AUC för prukaloprid i genomsnitt 10–20 % högre hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. En utvidgad serie säkerhetsfarmakologiska studier med speciell tonvikt på kardiovaskulära parametrar visade inga relevanta förändringar i hemodynamik och parametrar (QTc) som härletts ur EKG, med undantag för en ringa ökning av puls och blodtryck som observerats i anestetiserade grisar efter intravenös administrering och en ökning av blodtryck hos medvetna hundar efter administrering som intravenös bolus, vilket inte observerats vare sig i anestetiserade hundar eller efter oral administrering till hundar som uppnådde liknande plasmanivåer. En subkutan toxicitetsstudie på neonatala/juvenila råttor i åldern 7-55 dagar resulterade i en nivå utan observerade biverkningar (NOAEL) på 10 mg/kg/dag. $AUC_{0\text{-}24h}$-exponeringskvoterna vid NOAEL jämfört med människobarn (dosering med ungefär 0,04 mg/kg dagligen) varierade mellan 21 och 71, vilket gav tillräckliga säkerhetsmarginaler för den kliniska dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Triacetin
Titandioxid (E171)
Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister av aluminium/aluminium (som visar veckodagarna) och som innehåller 7 tabletter. Varje förpackning innehåller 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmdragerad tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 oktober 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 06 jun 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Resolor 2 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg prukaloprid (som succinat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 156,75 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusröda, runda, bikonvexa tabletter märkta PRU 2 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Resolor är avsett för symtomatisk behandling av kronisk förstoppning hos vuxna där laxativ inte ger tillfredsställande lindring.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Vuxna: 2 mg en gång dagligen med eller utan föda när som helst under dygnet.

På grund av prukaloprids specifika verkningssätt (stimulering av propulsiv motilitet) antas inte överskridande av en daglig dos på 2 mg öka effekten.

Om intag av prukaloprid en gång dagligen inte har effekt efter 4 veckors behandling bör patienten undersökas på nytt och nyttan av en fortsatt behandling övervägas.

Prukaloprids effekt har fastställts i dubbelblinda placebokontrollerade studier under upp till 3 månader. Effekt efter tre månader har inte visats i placebokontrollerade studier (se avsnitt 5.1). Om behandlingen varar en längre tid bör nyttan bedömas med regelbundna mellanrum.

Speciella populationer
Äldre personer (>65 år): Börja med 1 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Vid behov kan dosen ökas till 2 mg en gång dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Dosen för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) är 1 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.3 och 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) börjar med 1 mg en gång dagligen vilket kan ökas till 2 mg vid behov för att öka effekten och om dosen på 1 mg tolereras väl (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population: Resolor ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt
Oral användning

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nedsatt njurfunktion som kräver dialys.
- Tarmperforation eller -obstruktion på grund av strukturell eller funktionell störning i tarmväggen, obstruktiv ileus, svåra inflammatoriska tillstånd i tarmkanalen, såsom Crohns sjukdom och ulcerös kolit och toxisk megakolon/megarektum.

4.4 Varningar och försiktighet

Njurutsöndring är huvudvägen för eliminering av prukaloprid (se avsnitt 5.2). En dos på 1 mg rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Resolor till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på grund av begränsade data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Det finns begränsad information om säkerhet och effekt för Resolor för användning till patienter med svår och kliniskt instabil samtidig sjukdom (t.ex. hjärt-kärl- eller lungsjukdom, neurologiska eller psykiska störningar, cancer eller AIDS och andra endokrina störningar). Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av Resolor till patienter med dessa tillstånd, särskilt vid användning till patienter med en sjukdomshistoria med arytmi eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Vid svår diarré kan verkan av orala preventivmedel försvagas och användning av en ytterligare preventivmetod rekommenderas för att förhindra att det orala preventivmedlet eventuellt inte skyddar (se förskrivningsinformationen för det orala preventivmedlet).

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prukaloprid har en låg farmakokinetisk interaktionspotential. Större delen utsöndras oförändrad i urinen (cirka 60 % av dosen) och metabolismen *in vitro* är mycket långsam.

Prukaloprid hämmade inte specifika CYP450-aktiviteter i *in vitro*-studier i humana levermikrosomer vid terapeutiskt relevanta koncentrationer.

Även om prukaloprid kan vara ett svagt substrat för P-glykoprotein (P-gp) är den inte en hämmare av P-gp vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Effekter av prukaloprid på farmakokinetiken för andra läkemedel
En trettioprocentig ökning av plasmakoncentrationerna av erytromycin sågs under samtidig administrering med prukaloprid. Mekanismen för denna interaktion är oklar.

Prukaloprid hade inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för warfarin, digoxin, alkohol, paroxetin eller orala preventivmedel.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för prukaloprid
Ketokonazol (200 mg två gånger dagligen), som är en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp, ökade den systemiska exponeringen för prukaloprid med cirka 40 %. Denna effekt är för liten för att vara

kliniskt relevant. Interaktioner av samma storleksordning kan förväntas med andra potenta hämmare av P-gp, såsom verapamil, cyklosporin A och kinidin.

Terapeutiska doser av probenecid, cimetidin, erytromycin och paroxetin hade ingen verkan på prukaloprids farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder
Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med prukaloprid.

Graviditet
Det finns begränsad mängd data från användningen av prukaloprid hos gravida kvinnor. Det har observerats fall av spontan abort under kliniska studier, men då det även har funnits andra riskfaktorer är sambandet med prukaloprid okänt. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter beträffande reproduktionstoxicitet (graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel) (se 5.3). Resolor rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning
En humanstudie har visat att prukaloprid utsöndras i bröstmjölk. Terapeutiska doser av Resolor förutses inte ha några effekter på nyfödda barn/spädbarn som ammas. I avsaknad av data från människa hos kvinnor som aktivt ammar medan de tar Resolor, bör ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Resolor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet
Djurstudier tyder inte på effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Resolor kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom yrsel och trötthet har observerats i kliniska studier, speciellt under den första dagen av behandling (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
I en integrerad analys av 17 dubbelblinda, placebokontrollerade studier gavs Resolor oralt till cirka 3 300 patienter med kronisk förstoppning. Av dessa fick över 1 500 patienter den rekommenderade dosen Resolor på 2 mg dagligen, medan cirka 1 360 patienter behandlades med 4 mg prukaloprid dagligen. De vanligaste rapporterade biverkningarna som associeras med behandling med 2 mg Resolor är huvudvärk (17,8 %) och gastrointestinala symtom (buksmärta (13,7 %), illamående (13,7 %) och diarré (12,0 %)). Biverkningarna uppträder företrädesvis i början av behandlingen och försvinner vanligen inom ett par dagar med fortsatt behandling. Andra biverkningar har rapporterats sporadiskt. Största delen av biverkningarna var av lindrig eller måttlig intensitet.

Tabell över biverkningar
De följande biverkningarna rapporterades i kontrollerade kliniska studier med den rekommenderade dosen på 2 mg med frekvenser som motsvarar mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) och mycket sällsynta (≤ 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna har beräknats från den integrerade analysen av 17 dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

Tabell 1: Biverkningar som associeras med Resolor		
Organsystem	**Frekvenskategori**	**Biverkning**
Metabolism och nutrition	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Tremor, migrän
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Vertigo
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré, buksmärta
	Vanliga	Kräkning, dyspepsi, flatulens, onormala tarmljud
	Mindre vanliga	Rektal blödning
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Pollakiuri
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Pyrexi, sjukdomskänsla

Beskrivning av utvalda biverkningar
Efter första behandlingsdagen rapporterades de vanligaste biverkningarna med liknande frekvenser (skillnad i förekomst var inte mer än 1 % mellan prukaloprid och placebo) under behandling med Resolor som med placebo, med undantag av illamående och diarré som förekom mera frekvent under Resolor-behandling, men mindre tydligt (skillnad i förekomst mellan Resolor och placebo på 1,3 % respektive 3,4 %).

Palpitationer rapporterades hos 0,7 % av placebopatienterna, hos 0,9 % av 1 mg prukaloprid-patienterna, hos 0,9 % av 2 mg prukaloprid-patienterna och hos 1,9 % av 4 mg prukaloprid-patienterna. Största delen av patienterna fortsatte att använda prukaloprid. Liksom fallet är med alla nya symtom ska patienten diskutera nya anfall av palpitationer med sin läkare.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I en studie med friska frivilliga försökspersoner tolererades behandling med prukaloprid väl då det gavs i ett upptitreringsschema upp till 20 mg en gång dagligen (10 gånger den rekommenderade terapeutiska dosen). En överdosering kan leda till symtom som orsakas av en överdrift av prukaloprids kända farmakodynamiska effekter och omfattar huvudvärk, illamående och diarré. Specifik behandling finns inte tillgänglig för en överdosering av Resolor. Om en överdosering sker bör patienten behandlas symtomatiskt och stödåtgärder insättas vid behov. Kraftig förlust av vätska genom diarré eller kräkning kan kräva korrektion av elektrolytrubbningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Laxantia, övriga medel, ATC-kod: A06AX05.

Verkningsmekanism
Prukaloprid är en dihydrobensofurankarboxamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Prukaloprid är en selektiv 5-HT_4-serotoninreceptoragonist med hög affinitet, vilket sannolikt förklarar dess prokinetiska effekter. *In vitro* har affinitet för andra receptorer endast upptäckts i koncentrationer som minst 150-faldigt överstiger dess 5-HT_4 receptoraffinitet. Hos råttor framkallade prukaloprid *in vivo* vid doser över 5 mg/kg (vid och över 30–70 gånger den kliniska exponeringen) hyperprolaktinemi som orsakas av antagonistisk verkan vid D2-receptorn.

Hos hundar förändrar prukaloprid motilitetsmönstren i kolon genom stimulering av serotonin 5-HT_4-receptorn: det stimulerar proximal motilitet i kolon, förstärker gastroduodenal motilitet och accelererar fördröjd gastrisk tömning. Vidare framkallar prukaloprid väldiga migrerande kontraktioner. Dessa är likartade med massrörelserna i kolon hos människor och ger den huvudsakliga drivkraften för avföring. Hos hundar är de observerade effekterna i matsmältningskanalen känsliga för blockering med selektiva 5-HT_4-receptorantagonister, vilket illustrerar att de observerade effekterna utövas genom selektiv effekt på 5-HT_4-receptorer.

Dessa farmakodynamiska effekter av prukaloprid har bekräftats hos försökspersoner med kronisk förstoppning med hjälp av manometri i en öppen, randomiserad, läsarblindad överkorsningsstudie som undersökte effekterna av prukaloprid 2 mg och ett osmotiskt laxermedel på kolonmotilitet som bestämdes genom antalet propagerande kolonkontraktioner av hög amplitud (HAPC, även kallade väldiga migrerande kontraktioner). Jämfört med en förstoppningsbehandling som verkar genom osmotisk effekt ökade prokinetisk stimulering med prukaloprid kolonmotiliteten mätt som antalet HAPC under de första 12 timmarna efter intag av studieläkemedlet. Den kliniska betydelsen eller nyttan av denna verkningsmekanism jämfört med andra laxermedel har inte undersökts.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxen population
Resolors effekt har fastställts i tre multicenter, randomiserade, dubbelblinda, 12 veckors placebokontrollerade studier av patienter med kronisk förstoppning (n=1 279 med Resolor, 1 124 kvinnor, 155 män). De studerade Resolor-doserna i var och en av dessa tre studier var 2 mg och 4 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet var andelen (%) patienter som uppnådde normalisering av tarmtömning, vilket definierades som ett medeltal av tre eller fler spontana, fullständiga tarmtömningar per vecka under den 12 veckor långa behandlingsperioden.

Andelen kvinnliga patienter för vilka laxativ inte gett tillräcklig lindring och som behandlats med den rekommenderade dosen på 2 mg Resolor (n=458) och uppnått ett genomsnitt på ≥ 3 SCBM per vecka var 31,0 % (vecka 4) och 24,7 % (vecka 12) mot 8,6 % (vecka 4) och 9,2 % (vecka 12) på placebo. En kliniskt meningsfull förbättring på ≥ 1 SCBM per vecka, det viktigaste sekundära effektmåttet, uppnåddes hos 51,0 % (vecka 4) och 44,2 % (vecka 12) av patienterna som behandlades med 2 mg Resolor mot 21,7 % (vecka 4) och 22,6 % (vecka 12) för placebopatienterna.

Effekten av Resolor på spontan tarmtömning (SBM) visade sig även vara statistiskt överlägsen placebo för den andel patienter som hade en ökning på ≥ 1 SBM/vecka under den 12 veckor långa behandlingsperioden. Vid vecka 12 hade 68,3 % av patienterna som behandlats med 2 mg Resolor en genomsnittlig ökning på ≥ 1 SBM/vecka jämfört med 37,0 % av patienterna på placebo ($p < 0,001$ jämfört med placebo).

I alla de tre studierna resulterade behandlingen med Resolor också i signifikanta förbättringar i en validerad och sjukdomsspecifik uppsättning mått på symtom (PAC-SYM), där buk- (uppsvälldhet, obehag, smärta och kramper), avförings- (ofullständiga tarmtömningar, falskt alarm, krystning, för

hård, för liten) och rektala (smärtsamma tarmtömningar, sveda, blödning/sprickor) symtom ingick, och som bestämdes vecka 4 och vecka 12. Vid vecka 4 var andelen patienter med en förbättring på ≥ 1 jämfört med baslinjen i PAC-SYM-subskalorna för buk-, avförings- och rektala symtom 41,3 %, 41,6 % respektive 31,3 % för patienter som behandlats med Resolor 2 mg jämfört med 26,9 %, 24,4 % och 22,9 % för patienter på placebo. Likartade resultat observerades vid vecka 12: 43,4 %, 42,9 % respektive 31,7 % för patienter som behandlats med 2 mg Resolor jämfört med 26,9 %, 27,2 % och 23,4 % för patienter på placebo (p < 0,001 jämfört med placebo).

En signifikant förbättring av ett antal livskvalitetsmått, såsom graden av tillfredsställelse med behandlingen och med tarmvanor, fysiskt och psykosocialt obehag och bekymmer och oro, observerades också vid båda bedömningstidpunkterna, vecka 4 och vecka 12. Vid vecka 4 var andelen patienter med en förbättring på ≥ 1 jämfört med baslinjen i subskalan PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction) 47,7 % för patienter som behandlats med Resolor 2 mg jämfört med 20,2 % för patienter på placebo. Likartade resultat observerades vid vecka 12: 46,9 % för patienter som behandlats med 2 mg Resolor jämfört med 19,0 % för patienter på placebo (p < 0,001 jämfört med placebo).

Dessutom utvärderades Resolors effekt, säkerhet och tolerabilitet hos manliga patienter med kronisk förstoppning i en 12-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (n=370). Studiens primära effektmått uppfylldes: en statistiskt signifikant högre procentandel försökspersoner i Resolor-gruppen (37,9 %) hade ett genomsnitt på ≥3 SCBM/vecka jämfört med försökspersoner i placebogruppen (17,7 %) (p<0,0001) under den dubbelblinda behandlingsperioden på 12 veckor. Resolors säkerhetsprofil överensstämde med den som sågs hos kvinnliga patienter.

Långtidsstudie
Resolors säkerhet och effekt hos patienter (i åldern ≥18 år) med kronisk förstoppning utvärderades i en 24-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (n=361). Det var ingen statistisk skillnad (p=0,367) mellan andelen patienter med en genomsnittlig veckofrekvens på ≥3 spontana, fullständiga tarmtömningar (SCBM) per vecka (dvs. patienter som svarade på behandling) under den 24 veckor långa dubbelblinda behandlingsfasen i behandlingsgrupperna som fick Resolor (25,1 %) respektive placebo (20,7 %). Skillnaden mellan behandlingsgrupperna i den genomsnittliga veckofrekvensen på ≥3 SCBM per vecka var inte statistiskt signifikant under vecka 1-12, vilket inte stämmer med de fem övriga randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade 12 veckor långa multicenterstudierna som visade effekt vid denna tidpunkt hos vuxna patienter. Studien anses därför inte vara beviskraftig med avseende på effekt. Den totala mängden data inklusive de övriga dubbelblinda, placebokontrollerade 12-veckorsstudierna bekräftar dock Resolors effekt. Resolors säkerhetsprofil i denna 24-veckorsstudie överensstämde med vad som observerades i de tidigare 12-veckorsstudierna.

Det har visat sig att Resolor inte orsakar återfallsfenomen och inte heller är beroendeframkallande.

TQT-studie
En ingående QT-studie genomfördes för att utvärdera effekterna av Resolor på QT-intervallet vid terapeutiska (2 mg) och supraterapeutiska (10 mg) doser och jämfördes med effekterna av placebo och en positiv kontroll. Denna studie visade inte några signifikanta skillnader mellan Resolor och placebo vid någondera dosen, baserat på medelvärdet för QT-tiden och avvikelseanalys. Detta bekräftade resultaten från två placebokontrollerade QT-studier. I dubbelblinda kliniska studier var förekomsten av QT-relaterade händelser och ventrikulära arytmier låg och jämförbar med placebo.

Pediatrisk population
Effekt och säkerhet för Resolor för pediatriska patienter (i åldern 6 månader till 18 år) med funktionell förstoppning utvärderades i en 8-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad prövning (n=213), följd av en 16-veckors, öppen, jämförelseläkemedelskontrollerad (polyetylenglykol 4000) studie i upp till 24 veckor (n=197). Den startdos som administrerades var 0,04 mg/kg/dag titrerad mellan 0,02 och 0,06 mg/kg/dag (till högst 2 mg dagligen) för barn som vägde ≤50 kg, vilken gavs som en oral lösning av Resolor eller matchande placebo. Barn som vägde >50 kg fick Resolor-tabletter 2 mg/dag eller matchande placebo.

Behandlingsrespons definierades som att i genomsnitt ha ≥3 spontana tarmtömningar (SBM) per vecka och ett genomsnittligt antal episoder av fekal inkontinens på ≤1 per 2 veckor. Resultaten av studien visade inte någon skillnad i effekt mellan Resolor och placebo med responsfrekvenser på 17 % respektive 17,8 % (p=0,9002). Resolor tolererades i allmänhet väl. Förekomsten av försökspersoner med minst 1 behandlingsutlöst biverkning var likartad hos gruppen som behandlades med Resolor (69,8 %) och gruppen som behandlades med placebo (60,7 %). Totalt sett var säkerhetsprofilen för Resolor hos barn samma som hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Prukaloprid absorberas snabbt. Efter en oral singeldos på 2 mg hos friska försökspersoner uppnåddes C_{max} på 2–3 timmar. Den absoluta orala biotillgängligheten är > 90 %. Samtidigt intag av föda påverkar inte prukaloprids orala biotillgänglighet.

Distribution
Prukaloprid distribueras i stor omfattning och har en distributionsvolym (Vd_{ss}) i steady-state på 567 liter. Prukaloprids plasmaproteinbindning är cirka 30 %.

Metabolism
Metabolism är inte huvudvägen för eliminering av prukaloprid. *In vitro* sker metabolism genom människans lever mycket långsamt och endast små mängder metaboliter upptäcks. I en oraldosstudie med radioaktivt prukaloprid i människan återvanns små mängder av sju metaboliter i urin och avföring. Den kvantitativt viktigaste metaboliten i exkret, R107504, svarade för 3,2 % och 3,1 % av dosen i urin respektive avföring. Andra metaboliter som identifierades och kvantifierades i urin och avföring var R084536 (bildas genom N-dealkylering) som svarade för 3 % av dosen och produkter av hydroxylering (3 % av dosen) och N-oxidation (2 % av dosen). Oförändrat aktivt ämne utgjorde cirka 92-94 % av den totala radioaktiviteten i plasma. R107504, R084536 och R104065 (bildas genom O-demetylering) identifierades som mindre plasmametaboliter.

Eliminering
En stor fraktion av det aktiva ämnet utsöndras oförändrad (60-65 % av den administrerade dosen i urin och cirka 5 % i avföring). Njurutsöndring av oförändrat prukaloprid innebär både passiv filtrering och aktiv utsöndring. Prukaloprids plasma-clearance är i medeltal 317 ml/min. Dess terminala halveringstid är ungefär ett dygn. Steady-state uppnås inom tre till fyra dygn. Vid behandling en gång om dagen med 2 mg prukaloprid fluktuerar plasmakoncentrationerna i steady-state mellan lägsta värdet 2,5 ng/mg och högsta värdet 7 ng/ml. Ackumulationsförhållandet efter en dosering en gång dagligen var mellan 1,9 och 2,3. Prukaloprids farmakokinetik är dosproportionell inom och utanför det terapeutiska området (testat upp till 20 mg). Dosering en gång dagligen av prukaloprid uppvisar icke tidsbunden kinetik under långvarig behandling.

Speciella populationer

Populationsfarmakokinetik
En populationsfarmakokinetisk analys visade att den uppenbara totala clearance av prukaloprid korrelerade med kreatinin-clearance, men att ålder, kroppsvikt, kön eller ras inte hade någon inverkan.

Äldre personer
Efter dosering en gång dagligen med 1 mg var högsta plasmakoncentrationerna och AUC av prukaloprid hos äldre personer 26 % till 28 % högre än hos unga vuxna. Denna effekt kan tillskrivas en minskad njurfunktion hos äldre personer.

Nedsatt njurfunktion
Jämfört med patienter med normal njurfunktion var plasmakoncentrationerna av prukaloprid efter en singeldos på 2 mg-dos i medeltal 25 % respektive 51 % högre hos patienter med lindrigt (Cl_{CR} 50-79 ml/min) och måttligt (Cl_{CR} 25-49 ml/min) nedsatt njurfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt

njurfunktion ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min) var plasmakoncentrationerna 2,3 gånger nivåerna hos friska personer (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Eliminering som inte sker genom njurarna bidrar till cirka 35 % av den totala elimineringen. I en liten farmakokinetisk studie var C_{max} och AUC för prukaloprid i genomsnitt 10–20 % högre hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. En utvidgad serie säkerhetsfarmakologiska studier med speciell tonvikt på kardiovaskulära parametrar visade inga relevanta förändringar i hemodynamik och parametrar (QTc) som härletts ur EKG, med undantag för en ringa ökning av puls och blodtryck som observerats i anestetiserade grisar efter intravenös administrering och en ökning av blodtryck hos medvetna hundar efter administrering som intravenös bolus, vilket inte observerats vare sig i anestetiserade hundar eller efter oral administrering till hundar som uppnådde liknande plasmanivåer. En subkutan toxicitetsstudie på neonatala/juvenila råttor i åldern 7-55 dagar resulterade i en nivå utan observerade biverkningar (NOAEL) på 10 mg/kg/dag. $AUC_{0\text{-}24h}$-exponeringskvoterna vid NOAEL jämfört med människobarn (dosering med ungefär 0,04 mg/kg dagligen) varierade mellan 21 och 71, vilket gav tillräckliga säkerhetsmarginaler för den kliniska dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Triacetin
Titandioxid (E171)
Makrogol
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister av aluminium/aluminium (som visar veckodagarna) och som innehåller 7 tabletter. Varje förpackning innehåller 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmdragerad tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 oktober 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 06 jun 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats
Sanico N.V.
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgien

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in varje år fram till förlängning.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Resolor 1 mg filmdragerade tabletter.
prukaloprid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg prukaloprid (som succinat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för närmare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
84 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Resolor 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Resolor 2 mg filmdragerade tabletter.
prukaloprid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg prukaloprid (som succinat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för närmare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
84 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Resolor 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Resolor 1 mg tabletter
prukaloprid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

Må Ti On To Fr Lö Sö

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Resolor 2 mg tabletter
prukaloprid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

Må Ti On To Fr Lö Sö

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren
Resolor 1 mg filmdragerade tabletter
Resolor 2 mg filmdragerade tabletter
prukaloprid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Resolor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Resolor
3. Hur du tar Resolor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Resolor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Resolor är och vad det används för

Resolor innehåller den aktiva substansen prukaloprid.

Resolor hör till en grupp läkemedel som ökar tarmens rörlighet (gastrointestinal prokinetik). Det verkar på tarmens muskelvägg och hjälper till att återställa den normala tarmfunktionen. Resolor används för behandling av kronisk förstoppning hos vuxna där laxativ inte fungerar tillräckligt väl.

Ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

2. Vad du behöver veta innan du tar Resolor

Ta inte Resolor
- om du är allergisk mot prukaloprid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har njursvikt som kräver dialys.
- om du lider av perforation eller obstruktion av tarmväggen, allvarlig inflammation i tarmkanalen, såsom Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller toxisk megakolon/megarektum.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du tar Resolor.

Var särskilt försiktig med Resolor och berätta för din läkare
- om du lider av en allvarlig njursjukdom.
- om du lider av en allvarlig leversjukdom.
- om du står under pågående övervakning av en läkare för ett allvarligt medicinskt problem såsom lung- eller hjärtsjukdom, problem med nervsystemet eller psykiska hälsoproblem, cancer, AIDS eller en hormonrubbning.

Om du har en mycket allvarlig diarré är det möjligt att p-piller inte fungerar som de ska och användning av en ytterligare preventivmetod rekommenderas. Se instruktionerna i patientinformationen för det p-piller som du tar.

Andra läkemedel och Resolor
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Resolor med mat och dryck
Resolor kan tas med eller utan mat och dryck när som helst under dygnet.

Graviditet och amning
Resolor bör inte användas under graviditet.
- Tala om för läkaren om du är gravid eller planerar att skaffa barn.
- Använd en pålitlig preventivmetod medan du tar Resolor för att förhindra graviditet.
- Om du blir gravid under behandlingen med Resolor ska du tala om det för din läkare.

Prukaloprid passerar över i bröstmjölk när du ammar. Du bör inte amma under behandling med Resolor. Tala med din läkare om detta.

Rådfråga läkare innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner
Resolor inverkar sannolikt inte på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Resolor kan emellertid orsaka yrsel och trötthet speciellt under den första dagen av behandling och detta kan ha en effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Resolor innehåller laktos
Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Resolor
Ta alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ta Resolor varje dag så länge som läkaren ordinerar det.

Läkaren vill eventuellt bedöma ditt tillstånd och nyttan med en fortsatt behandling efter de första fyra veckorna och därefter med regelbundna mellanrum.

Den vanliga dosen av Resolor för de flesta patienter är en tablett på 2 mg en gång dagligen.

Om du är äldre än 65 år eller har en svår leversjukdom är begynnelsedosen en tablett på 1 mg en gång dagligen som läkaren kan öka till 2 mg en gång dagligen, vid behov.

Läkaren kan också rekommendera en lägre dos om en tablett på 1 mg en gång dagligen om du har en allvarlig njursjukdom.

Läkemedlets verkan blir inte bättre om du tar en högre dos än den rekommenderade.

Resolor är endast avsett för vuxna och ska inte tas av barn och ungdomar under 18 år.

Om du har tagit för stor mängd av Resolor
Det är viktigt att du håller dig till dosen som ordinerats av läkaren. Om du har tagit mera Resolor än du borde är det möjligt att du får diarré, huvudvärk och/eller illamående. Om du får diarré ska du se till att du dricker tillräckligt med vatten.

Om du har glömt att ta Resolor
Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett. Ta din nästa dos på den vanliga tiden.

Om du slutar att ta Resolor
Om du slutar att ta Resolor är det möjligt att dina förstoppningssymtom återkommer.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna uppträder företrädesvis i början av behandlingen och försvinner vanligen inom ett par dagar med fortsatt behandling.

Följande mycket vanliga biverkningar har rapporterats (kan påverka fler än 1 av 10 patienter): huvudvärk, illamående, diarré och buksmärta.

Följande vanliga biverkningar har rapporterats (kan påverka upp till 1 av 10 patienter): minskad aptit, yrsel, kräkning, störningar i matsmältningen (dyspepsi), väderspänning, onormala tarmljud och trötthet.

Följande mindre vanliga biverkningar har också observerats (kan påverka upp till 1 av 100 patienter): darrningar, hjärtklappning, rektal blödning, ökad urineringsfrekvens (pollakiuri), feber och sjukdomskänsla. Om du får hjärtklappning ska du berätta det för läkaren.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Resolor ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalblisterförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är prukaloprid.
En filmdragerad tablett Resolor 1 mg innehåller 1 mg prukaloprid (som succinat).
En filmdragerad tablett Resolor 2 mg innehåller 2 mg prukaloprid (som succinat).

Övriga innehållsämnen är:
Laktosmonohydrat (se avsnitt 2), mikrokristallin cellulosa, kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, hypromellos, triacetin, titandioxid (E171) och makrogol. Tabletten på 2 mg innehåller också röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), och indigokarmin (E132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Resolor 1 mg filmdragerade tabletter är vita eller benvita, runda tabletter som är märkta ”PRU 1” på ena sidan.
Resolor 2 mg filmdragerade tabletter är ljusröda, runda tabletter som är märkta ”PRU 2” på ena sidan.

Resolor finns i perforerade endosblister av aluminium/aluminium som visar veckodagarna och som innehåller 7 tabletter. Varje förpackning innehåller 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

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

Tillverkare
Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgien

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/.