

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Resolor 1 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1 mg prúkalópríð (sem súkkínat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 142,5 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvítar eða beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur merkar með „PRU 1“ öðrum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Resolor er ætlað til einkenameðferðar við einkennum langvinnrar hægðateppu hjá fullorðnum þegar ekki hefur fengist nægileg bót með hægðalosandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir: 2 mg einu sinni á dag með eða án matar, hvenær sem er dagsins.

Einmitt vegna verkunarháttar prúkalópríðs (örvunar á bylgjuhreyfingum sem knýja innihald meltingarvegarins áfram) er ekki búist við aukinni verkun af því að taka stærri skammt en 2 mg dagskammtinn.

Ef árangur af því að taka prúkalópríð einu sinni í dag er ekki kominn í ljós eftir 4 vikur skal skoða sjúklinginn á ný og endurmeta ávinninginn af áframhaldandi meðferð.

Verkun prúkalópríðs hefur verið staðfest í tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu í allt að 3 mánuði. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun lengur en í 3 mánuði í samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sjá kafla 5.1). Þegar meðferð er langvarandi skal endurmeta ávinninginn með reglulegu millibili.

Sérstakir hópar

Eldra fólk (>65 ára): Hefja skal meðferð með 1 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2); ef þörf krefur má stækka skammtinn í 2 mg einu sinni á dag.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: Skammturinn fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði, GFR < 30 ml/mín./1,73 m²) er 1 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.3 og 5.2). Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi: Sjúklingar með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) byrja á 1 mg einu sinni á dag sem má auka í 2 mg ef þörf er á til að bæta verkun, að því

tilskildu að 1 mg skammturinn þolist vel (sjá kafla 4.4 og 5.2). Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Börn: Resolor er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Skert nýrnastarfsemi sem krefst skilunar.
- Rof eða teppa í þörmum vegna byggingargalla eða truflunar á starfsemi þarmaveggjarins, garnastífla, alvarlegir bólgusjúkdómar í meltingarvegi svo sem Crohn's sjúkdómur, sáraristilbólga og óeðlilega þaninn ristill eða endaparmur (eitrunarrisastill/endaparmur).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Útskilnaður um nýru er helsta brotthvarfsleið prúkalópríðs (sjá kafla 5.2). Mælt er með 1 mg skammti fyrir einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar þegar Resolor er ávísað handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) vegna takmarkaðra upplýsinga um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun Resolor hjá sjúklingum með alvarlega og klínískt óstöðuga sjúkdóma samhliða (t.d. sjúkdóm í hjarta- og æðakerfi eða lungum, tauga- eða geðsjúkdóma, krabbamein eða alnæmi og aðra innkirtlasjúkdóma). Gæta skal varúðar þegar Resolor er ávísað handa sjúklingum með þessa sjúkdóma, sérstaklega þegar það er notað fyrir sjúklinga með sögu um hjartsláttaróreglu eða blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta- og æðakerfi.

Verði um verulegan niðurgang að ræða getur dregið úr verkun getnaðarvarnartaflna til inntöku og er þá mælt með að nota aðra getnaðarvörn til viðbótar til þess að koma í veg fyrir hugsanlega þungun vegna ónógrar verkunar getnaðarvarnartaflna (sjá ávísunarupplýsingar um viðkomandi getnaðarvarnartöflur).

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Prúkalópríð hefur litla tilhneigingu til lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Það útskilst að mestu leyti óbreytt í þvagi (um það bil 60% af skammtinum) og umbrot þess *in vitro* eru mjög hæg.

Prúkalópríð hamlaði ekki sértækri CYP450 virkni í *in vitro* rannsóknum í lifrarmíkrósómum úr mönnum við þéttni sem skiptir máli við meðferð.

Þó að prúkalópríð geti verið lélegt hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) hefur það ekki hamlandi áhrif á P-gp í þeirri þéttni sem skiptir máli í klínísku tilliti.

Áhrif prúkalópríðs á lyfjahlvörf annarra lyfja

Vart varð við 30% aukningu á plasmabéttni erýtrómýcíns við samtímis meðferð með prúkalópríði. Ekki er fyllilega vitað hvernig sú milliverkun gengur fyrir sig.

Prúkalópríð hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahlvörf warfaríns, digoxíns, áfengis, paroxetíns eða getnaðarvarnartaflna.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf prúkalópríðs

Ketókónazól (200 mg tvisvar á dag), sem hefur öflug hamlandi áhrif á CYP3A4 og P-gp, jók altæka útsetningu fyrir prúkalópríði um u.þ.b. 40%. Þessi áhrif eru of lítil til þess að skipta máli í klínisku tilliti. Búast má við milliverkunum af svipaðri stærðargráðu við notkun á öðrum öflugum P-gp-hemlum, á borð við verapamíl, ciklósporín A og kínidín.

Meðferðarskammtar af próbenecíði, címetidíni, erýtrómýcíni og paroxetíni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf prúkalópríðs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni með prúkalópríði stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun prúkalópríðs á meðgöngu. Fósturlát hafa átt sér stað í klínískum rannsóknum, en þar sem aðrir áhættuþættir voru einnig fyrir hendi er ekki vítað hver tengslin eru við prúkalópríð. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (þ.m.t. á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu) (sjá kafla 5.3). Resolor er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Rannsókn hjá mönnum sýndi fram á að prúkalópríð skilst út í brjóstamjólk. Ekki er búist við að meðferðarskammtar af Resolor hafi nein áhrif á nýbura/ungbörn á brjósti. Meðan ekki hefur verið aflað upplýsinga hjá konum með barn á brjósti á meðan þær taka Resolor, þarf að vega og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Resolor.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda til þess að lyfið hafi engin áhrif á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Resolor getur haft smávægileg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem vart hefur orðið við sundl og þreytu í klínískum rannsóknum, einkum á fyrsta meðferðardegi (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Í samþættri greiningu á 17 tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, var um það bil 3.300 sjúklingum með langvinna hægðateppu gefið Resolor til inntöku. Af þessum sjúklingum fengu yfir 1.500 sjúklingar ráðlagðan 2 mg skammt af Resolor á dag, en u.þ.b. 1.360 sjúklingar voru meðhöndlaðir með 4 mg af prúkalópríði á dag. Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í tengslum við meðferð með Resolor 2 mg eru höfuðverkur (17,8%) og einkenni frá meltingarfærum (kviðverkir (13,7%), ógleði (13,7%) og niðurgangur (12,0%)). Aukaverkanir koma oftast fram við upphaf meðferðar og hverfa venjulega innan fáeinna daga við áframhaldandi meðferð. Einstaka sinnum hefur verið tilkynnt um aðrar aukaverkanir. Meirihluti aukaverkana voru vægar eða miðlungsmiklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum samanburðarrannsóknum við notkun á ráðlögðum 2 mg skammti og þær voru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi

gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er reiknuð út á grundvelli samþættrar greiningar á 17 tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar Resolor		
Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Skjálfti, mígreni
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur, kviðverkir
	Algengar	Uppköst, meltingartruflanir, vindgangur, afbrigðileg garnaahljóð
	Sjaldgæfar	Blæðing úr endaparmi
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar	Tíð þvaglát
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Hiti, lasleiki

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Eftir fyrsta meðferðardaginn voru algengustu aukaverkanirnar af svipaðri tíðni hjá þeim sem fengu meðferð með Resolor og þeim sem fengu lyfleysu (mismunur á tíðni ekki meiri en 1% milli þrúkalópríðs og lyfleysu) að undanskilinni ógleði og niðurgangi sem enn voru tíðari við meðferð með Resolor, þótt munurinn væri ekki eins greinilegur (mismunur á tíðni milli Resolor og lyfleysu sem nam 1,3% fyrir ógleði og 3,4% fyrir niðurgang).

Tilkynnt var um hjartsláttarónot hjá 0,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu, 0,9% sjúklinga sem fengu 1 mg af þrúkalópríði, 0,9% sjúklinga sem fengu 2 mg af þrúkalópríði og 1,9% sjúklinga sem fengu 4 mg af þrúkalópríði. Meirihluti sjúklinga hélt áfram að nota þrúkalópríð. Eins og á við um öll ný einkenni ber sjúklingum að ræða við lækinn um nýtilkomin hjartsláttarónot.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum reyndust þátttakendur þola þrúkalópríð vel þegar það var gefið í stighækkandi skömmtum upp í 20 mg einu sinni á dag (tífoldur ráðlagður meðferðarskammtur). Ofskömmun getur leitt til einkenna sem stafa af því að þekkt lyfhrif þrúkalópríðs verða ýkt og meðal slíkra einkenna eru höfuðverkur, ógleði og niðurgangur. Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun Resolor. Í ofskömmunartilvikum ber að veita sjúklingi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð eftir þörfum. Ef um óhóflegt vökvatap vegna niðurgangs eða uppkasta er að ræða getur verið nauðsynlegt að leiðrétta þurfi truflanir á blóðsaltjafnvægi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur hægðalyf, ATC-flokkur: A06AX05.

Verkunarháttur

Prúkalópríð er tvíhýdróbenzózífurankarboxamíð sem örvar þarmahreyfingar. Prúkalópríð er sérhæft serótónínvirk lyf sem hefur mikla sækni í 5-HT₄-viðtaka og það er líklega skýringin á örvandi áhrifum þess á þarmahreyfingar. *In vitro* varð ekki vart við sækni í aðra viðtaka fyrir en þéttni var orðin 150-föld miðað við þéttina sem olli sækni í 5-HT₄-viðtaka. Hjá rottum, *in vivo*, olli prúkalópríð í stærri skömmtum en 5 mg/kg (sem er 30 til 70-föld klínísk útsetning eða meira) hækkun á blóðþéttni prólaktíns vegna blokkandi áhrifa á D2-viðtaka.

Hjá hundum breytir prúkalópríð hreyfimyndun til ristils með örvun á serótónín 5-HT₄-viðtaka: það örvar hreyfanleika nærhluta ristils, eykur maga- og skeifugarnarhreyfingar og flýttir fyrir tæmingu maga þegar hún er seinkuð. Þar að auki framkallar prúkalópríð öflugan bylgjusamdrætti sem berast eftir meltingarveginum (migrating contractions). Þeir samsvara kröftugum bylgjuhreyfingum í ristli hjá mönnum (colonic mass movements) og skapa aðalkraftinn til þess að þrýsta saurnum áfram og valda hægðalosun. Hjá hundum reyndust áhrifin á meltingarfærin viðkvæm fyrir blokkun með sérhæfðum 5-HT₄-viðtakablokkum, sem sýnir að áhrifin sem vart verður má rekja til sérhæfðrar verkunar á 5-HT₄-viðtaka.

Þessi lyfhrif prúkalópríðs hafa verið staðfest hjá mönnum með langvinna hægðateppu með þrýstingsmælingu í opinni, slembiraðaðri, víxlaðri rannsókn með blinduðum lesanda þar sem áhrif prúkalópríðs 2 mg og osmótíks hægðalyfs á hreyfanleika ristils voru metin með fjölda kraftmikilla bylgjuhreyfinga (high-amplitude propagating contractions – HAPC eða giant migrating contractions) í ristli. Í samanburði við osmótískt hægðalyf jók örvun þarmahreyfinga með prúkalópríði hreyfingar í ristli samkvæmt mælingum á fjölda HAPC á fyrstu 12 klukkustundum eftir inntöku rannsóknarlyfsins. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á klínísku mikilvægi eða ávinningi þessa verkunarháttar í samanburði við önnur hægðalyf.

Verkun og öryggi

Fullorðnir

Verkun Resolor var staðfest í þremur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum 12 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með langvinna hægðateppu (n=1.279 tóku Resolor, 1.124 konur, 155 karlar). Í hverri af þessum þremur rannsóknum voru bæði rannsakaðir 2 mg og 4 mg skammtar af Resolor einu sinni á dag. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun var hlutfall (%) einstaklinga sem fengu eðlilegar hægðir, sem skilgreindar voru sem sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali þrisvar sinnum eða oftar í viku á 12 vikna meðferðartímabilinu.

Hlutfall kvensjúklinga sem ekki fengu nægilega bót með hægðalosandi lyfjum og voru meðhöndlaðar með ráðlögðum 2 mg skammti af Resolor (n=458) og náðu því að hafa sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum á viku var 31,0% (4. vika) og 24,7% (12. vika), samanborið við 8,6% (4. vika) og 9,2% (12. vika) við notkun lyfleysu. Klínískt marktækur bati sem nam ≥ 1 sjálfkrafa og tæmandi hægðum á viku, en það var mikilvægasti aukaendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun, náðist hjá 51,0% (4. vika) og 44,2% (12. vika) sjúklinga sem fengu 2 mg af Resolor samanborið við 21,7% (4. vika) og 22,6% (12. vika) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Áhrif Resolor á sjálfkrafa hægðalosun voru einnig tölfræðilega marktækt meiri en áhrif lyfleysu hjá þeim hluta sjúklinga sem höfðu aukinn fjölda sjálfkrafa hægðalosunar/viku um ≥ 1 á 12 vikna meðferðartímabilinu. Eftir 12 vikur höfðu 68% sjúklinga sem fengu meðferð með 2 mg af prúkalópríði að meðaltali aukinn fjölda sjálfkrafa hægðalosunar/viku um ≥ 1 samanborið við 37,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu (p<0,001 samanborið við lyfleysu).

Í öllum þremur rannsóknunum reyndist meðferð með Resolor gefa marktækan bata við athugun á 4. og 12. viku samkvæmt viðurkenndum spurningalista sem sérstaklega hefur verið tekinn saman til að meta einkenni hægðatregðu (PAC-SYM), þ.m.t. einkenni frá kvið (þaninn kvið, óþægindi, verki og krampa), hægðaeinkenni (ófullnægjandi hægðalosun, tilfinning um þörf fyrir hægðalosun án þess að um hægðalosun sé að ræða, rembingur, of harðar eða of litlar hægðir) og einkenni frá endaparmi (sársauki við hægðalosun, sviði, blæðing/sprungur). Í 4. viku var hlutfall sjúklinga sem fékk bata sem nam ≥ 1 miðað við upphafsgildi á PAC-SYM undirmælikvarða fyrir einkenni frá kvið, hægðum og endaparmi 41,3%, 41,6% og 31,3% á hverjum mælikvarða fyrir sig, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 2 mg af Resolor samanborið við 26,9%, 24,4% og 22,9% hjá sjúklingum á lyfleysu. Svipaðar niðurstöður komu fram í 12. viku: 43,4%, 42,9% og 31,7%, talið upp í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu 2 mg af Resolor samanborið við 26,9%, 27,2% og 23,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu).

Einnig reyndist lyfið við mat bæði á 4. og 12. viku gera marktækt gagn samkvæmt ýmsum mælikvörðum á lífsgæðum og má þar nefna ánægju með meðferð og með hægðir og ávinning varðandi líkamleg, sálræn og samfélagsleg óþægindi, áhyggjur og kvíðaeefni. Í 4. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu bata sem nam ≥ 1 miðað við upphafsgildi á PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale) mælikvarðanum 47,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 2 mg af Resolor samanborið við 20,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Svipaðar niðurstöður komu fram í 12. viku: 46,9% hjá sjúklingum sem fengu 2 mg af Resolor samanborið við 19,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu).

Að auki voru öryggi, verkun og þol Resolor hjá karlkyns sjúklingum með langvinna hægðateppu metin í 12-vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu ($N=370$). Aðalendapunktur rannsóknarinnar náðist, þ.e. tölfræðilega marktækt hærri prósent einstaklinga í Resolor hópnum (37,9%) hafði að meðaltali sjálfkrafa og tæmandi hægðir ≥ 3 sinnum á viku samanborið við einstaklinga í lyfleysuhópnum (17,7%) ($p < 0.0001$) á 12-vikna tvíblinda meðferðartímanum. Öryggissnið Resolor var sambærilegt við það hjá konum.

Langtímarannsókn

Öryggi og verkun Resolor hjá sjúklingum (≥ 18 ára) með langvinna hægðateppu voru metin í 24 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu ($N=361$). Enginn tölfræðilegur munur ($p=0,367$) reyndist vera á hlutfalli sjúklinga sem höfðu sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum í viku (þ.e. sem svöruðu meðferð) á 24 vikna, tvíblindum meðferðarfasa rannsóknarinnar milli meðferðarhópanna sem fengu Resolor (25,1%) og lyfleysu (20,7%). Mismunurinn milli meðferðarhópa á því að hafa sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum í viku var ekki tölfræðilega marktækur á vikum 1-12, en það er í ósamræmi við fimm aðrar, fjölsetra, slembiraðaðar, tvíblindar, 12 vikna rannsóknir með samanburði við lyfleysu þar sem sýnt var fram á verkun á þessum tímamarki hjá fullorðnum sjúklingum. Rannsóknin er því ekki talin gefa afgerandi upplýsingar um verkun. Þegar teknar eru með upplýsingar sem liggja fyrir úr öðrum, tvíblindum, 12 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu styðja hins vegar heildarupplýsingar verkun Resolor. Öryggismynstur Resolor í þessari 24 vikna rannsókn samræmdist því sem sést hefur í fyrri 12 vikna rannsóknum.

Einkenni hafa ekki reynst ágerast snögglega þegar hætt er að nota Resolor (rebound) og sjúklingar hafa ekki orðið háðir lyfinu.

TOT rannsókn

Ítarleg QT-rannsókn var gerð til að meta áhrif Resolor á QT-bilið við notkun meðferðarskammta (2 mg) og stærri skammta (10 mg) og niðurstöður bornar saman við áhrif lyfleysu og þekkt jákvætt viðmið (positive control). Þessi rannsókn leiddi ekki í ljós marktækan mun á Resolor og lyfleysu, hvor skammturinn sem notaður var, miðað við mælingar á QT-meðaltali og útjaðragreiningu (outlier analysis). Þetta staðfesti niðurstöður tveggja QT-rannsókna með samanburði við lyfleysu. Í tvíblindum klínískum rannsóknum var tíðni QT-tengdra aukaverkana og taktruflana í sleglum lág og sambærileg við lyfleysu.

Börn

Verkun og öryggi Resolor hjá sjúklingum á barnsaldri (á aldrinum 6 mánaða til 18 ára) með starfræna hægðatregðu voru metin í 8 vikna, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (N = 213) og í kjölfarið í 16 vikna opinni rannsókn með samanburði við samanburðarlyf (pólýetýlen glýkól 4000) í allt að 24 vikur (N = 197). Gefinn var 0,04 mg/kg/dag upphafsskammtur og skammturinn síðan stilltur með 0,02 til 0,06 mg/kg/dag (í að hámarki 2 mg á dag) fyrir börn sem vega ≤ 50 kg. Skammturinn var gefinn sem mixtúra, lausn, af Resolor eða samsvarandi lyfleysu. Börn sem vega > 50 kg fengu 2 mg/dag af Resolor töflum eða samsvarandi lyfleysu.

Svörun við meðferð var skilgreind sem sjálfkrafa hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum í viku og hægðaleki að meðaltali ≤ 1 sinni á hverjum 2 vikum. Niðurstöður úr rannsókninni sýndu engan mismun á verkun milli Resolor og lyfleysu því svörunartíðni reyndist vera 17% annars vegar og 17,8% hins vegar (p = 0,9002). Resolor þoldist almennt vel. Nýgengi þátttakenda sem fengu minnst 1 aukaverkun meðan á meðferð stóð var svipuð milli hópsins sem fékk meðferð með Resolor (69,8%) og hópsins sem fékk meðferð með lyfleysu (60,7%). Í heildina litið var öryggismynstur Resolor hjá börnum það sama og hjá fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Prúkalópríð frásogast hratt; eftir töku á stökum 2 mg skammti hjá heilbrigðum þátttakendum náðist C_{max} á 2-3 klst. Nýting þegar lyfið er tekið inn er >90%. Neysla matar um leið og prúkalópríð er tekið inn hefur engin áhrif á nýtingu.

Dreifing

Dreifing prúkalópríðs er viðtæk og dreifingarrúmmál þess í jafnvægi (V_{dss}) er 567 lítrar. Próteinbinding prúkalópríðs í plasma er u.þ.b. 30%.

Umbrot

Umbrot eru ekki helsta brotthvarfsleið prúkalópríðs. *In vitro* reynast umbrot í lifur úr mönnum afar hæg og einungis greinist smávægilegt magn af umbrotsefnum. Í rannsókn hjá mönnum þar sem teknir voru inn geislamerktir skammtar af prúkalópríði, endurheimtist smávægilegt magn af sjö umbrotsefnum í þvagi og saur. Það umbrotsefni í þvagi og saur sem var meginlega mikilvægast, R107504, nam 3,2% í þvagi og 3,1% í saur. Önnur umbrotsefni sem fundust og voru magngreind í þvagi og saur voru R084536 (myndast við N-afalkýleringu) sem nam 3% af skammtinum og afurðir hýdroxýleringar (3% af skammtinum) og N-oxunar (2% af skammtinum). Um það bil 92-94% af heildargeislavirkni í plasma tengdist óbreyttu virka efninu. R10754, R084536 og R104065 (myndast við O-afmetýleringu) fundust sem minni háttar umbrotsefni í plasma.

Brotthvarf

Stórt hlutfall virka efnisins skilst út óbreytt (60-65% í þvagi og um 5% í saur af skammtinum sem gefinn er). Útskilnaður óbreytts prúkalópríðs í nýrum felst bæði í óvirkri síun og virkri seytingu. Úthreinsun prúkalópríðs úr plasma er að meðaltali 317 ml/mín. Lokahelmingunartími þess er u.þ.b. einn dagur. Jafnvægi næst innan þriggja til fjögurra daga. Við meðferð með 2 mg af prúkalópríði einu sinni á dag sveiflast plasmabéttni í jafnvægi milli að lágmarki 2,5 ng/ml og að hámarki 7 ng/ml. Uppsöfnunarhlutfall eftir skammtagiöf einu sinni á dag var á bilinu 1,9 til 2,3. Lyfjahvörf prúkalópríðs eru skammtaháð innan og ofan meðferðarmarka (prófað upp í 20 mg). Lyfjahvörf prúkalópríðs, sem tekið er einu sinni á dag, hafa reynst óháð tíma við langvarandi meðferð.

Sérstakir hópar

Lyfjahvörf hjá tilteknum hópum

Greining á lyfjahvörfum hjá tilteknum hópum leiddi í ljós fylgni milli sýnilegrar heildarúthreinsunar prúkalópríðs og kreatínínúthreinsunar, en aldur, líkamspyngd, kyn eða kynþáttur höfðu engin áhrif.

Eldra fólk

Eftir gjöf 1 mg skammts einu sinni á dag voru hámarksplasmaþéttni og AUC prúkalópríðs 26% til 28% hærri hjá eldra fólki en ungu fullorðnu fólki. Þessi áhrif má rekja til minnkaðrar nýrnastarfsemi hjá eldra fólki.

Skert nýrnastarfsemi

Samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi var plasmaþéttni prúkalópríðs eftir stakan 2 mg skammt að meðaltali 25% hærri hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (Cl_{CR} 50-79 ml/mín.) og 51% hærri hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (Cl_{CR} 25-49 ml/mín.). Hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (Cl_{CR} = 24 ml/mín.) var plasmaþéttni 2,3 sinnum hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Útskilnaður annars staðar en í nýrum er u.þ.b. 35% af heildarútskilnaði. Í lítilli rannsókn á lyfjahvörfum voru C_{max} og AUC prúkalópríðs að meðaltali 10-20% hærri hjá sjúklingum með miðlungi skerta eða verulega skerta lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Löng röð af rannsóknum á lyfjaöryggi með sérstakri áherslu á hjarta- og æðabreytur leiddi ekki í ljós neinar breytingar sem máli skipta á blóðflæðis- og hjartarafritsbreytum (QTc) að undanskilinni hóflegri hækkun á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi, sem vart varð hjá svæfðum svínum eftir gjöf í bláæð, og hækkun á blóðþrýstingi hjá hundum með meðvitund eftir gjöf á stökum skammti í bláæð, sem hvorki varð vart hjá svæfðum hundum né eftir að hundar tóku inn skammta sem gáfu svipaða þéttni í plasma. Rannsókn á eiturverkunum hjá nýfæddum/ungum dýrum eftir gjöf undir húð, sem var framkvæmd á 7-55 daga gömlum rottum, leiddi í ljós skaðleysismörk við 10 mg/kg/dag. $AUC_{0-24klst}$ útsetningarhlutföll við skaðleysismörk samanborið við börn (sem fengu u.þ.b. 0,04 mg/kg skammt á dag) voru á bilinu 21 til 71 þannig að öryggisbil er nægilega breitt fyrir klíniska skammtinn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Sílikontvíoxíðkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Laktósaeinhýdrat
Tríacetín
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Rifgataðar ál/ál-stakskammtapynnur (dagatalsmerktar) sem innihalda 7 töflur. Hver pakkning inniheldur 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eða 84 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Írland
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. október 2009.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. júní 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

1. HEITI LYFS

Resolor 2 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg prúkalópríð (sem súkkínat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 156,75 mg laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar töflur merktar með „PRU 2“ öðrum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Resolor er ætlað til einkenameðferðar við einkennum langvinnrar hægðateppu hjá fullorðnum þegar ekki hefur fengist nægileg bót með hægðalosandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir: 2 mg einu sinni á dag með eða án matar, hvenær sem er dagsins.

Einmitt vegna verkunarháttar prúkalópríðs (örvunar á bylgjuhreyfingum sem knýja innihald meltingarvegarins áfram) er ekki búist við aukinni verkun af því að taka stærri skammt en 2 mg dagskammtinn.

Ef árangur af því að taka prúkalópríð einu sinni í dag er ekki kominn í ljós eftir 4 vikur skal skoða sjúklinginn á ný og endurmeta ávinninginn af áframhaldandi meðferð.

Verkun prúkalópríðs hefur verið staðfest í tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu í allt að 3 mánuði. Ekki hefur verið sýnt fram á verkun lengur en í 3 mánuði í samanburðarrannsóknum við lyfleysu (sjá kafla 5.1). Þegar meðferð er langvarandi skal endurmeta ávinninginn með reglulegu millibili.

Sérstakir hópar

Eldra fólk (>65 ára): Hefja skal meðferð með 1 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2); ef þörf krefur má stækka skammtinn í 2 mg einu sinni á dag.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi: Skammturinn fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði, $GFR < 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) er 1 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.3 og 5.2). Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta lifr starfsemi: Sjúklingar með verulega skerta lifr starfsemi (Child-Pugh flokkur C) byrja á 1 mg einu sinni á dag sem má auka í 2 mg ef þörf er á til að bæta verkun, að því

tilskildu að 1 mg skammturinn þolist vel (sjá kafla 4.4 og 5.2). Engin þörf er á að aðlaga skammtinn fyrir sjúklinga með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Börn: Resolor er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Skert nýrnastarfsemi sem krefst skilunar.
- Rof eða teppa í þörmum vegna byggingargalla eða truflunar á starfsemi þarmaveggjarins, garnastífla, alvarlegir bólgusjúkdómar í meltingarvegi svo sem Crohn's sjúkdómur, sáraristilbólga og óeðlilega þaninn ristill eða endaparmur (eitrunarrisastill/endaparmur).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Útskilnaður um nýru er helsta brotthvarfsleið prúkalópríðs (sjá kafla 5.2). Mælt er með 1 mg skammti fyrir einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar þegar Resolor er ávísað handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) vegna takmarkaðra upplýsinga um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun Resolor hjá sjúklingum með alvarlega og klínískt óstöðuga sjúkdóma samhliða (t.d. sjúkdóm í hjarta- og æðakerfi eða lungum, tauga- eða geðsjúkdóma, krabbamein eða alnæmi og aðra innkirtlasjúkdóma). Gæta skal varúðar þegar Resolor er ávísað handa sjúklingum með þessa sjúkdóma, sérstaklega þegar það er notað fyrir sjúklinga með sögu um hjartsláttaróreglu eða blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta- og æðakerfi.

Verði um verulegan niðurgang að ræða getur dregið úr verkun getnaðarvarnartafna til inntöku og er þá mælt með að nota aðra getnaðarvörn til viðbótar til þess að koma í veg fyrir hugsanlega þungun vegna ónógrar verkunar getnaðarvarnartafna (sjá ávísunarupplýsingar um viðkomandi getnaðarvarnartöflur).

Töflurnar innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Prúkalópríð hefur litla tilhneigingu til lyfjahvarfafræðilegra milliverkana. Það útskilst að mestu leyti óbreytt í þvagi (um það bil 60% af skammtinum) og umbrot þess *in vitro* eru mjög hæg.

Prúkalópríð hamlaði ekki sértækri CYP450 virkni í *in vitro* rannsóknum í lifrarmíkrósómum úr mönnum við þéttni sem skiptir máli við meðferð.

Þó að prúkalópríð geti verið lélegt hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) hefur það ekki hamlandi áhrif á P-gp í þeirri þéttni sem skiptir máli í klínísku tilliti.

Áhrif prúkalópríðs á lyfjahlvörf annarra lyfja

Vart varð við 30% aukningu á plasmabéttni erýtrómýcíns við samtímis meðferð með prúkalópríði. Ekki er fyllilega vitað hvernig sú milliverkun gengur fyrir sig.

Prúkalópríð hafði engin áhrif sem máli skipta í klínísku tilliti á lyfjahlvörf warfaríns, digoxíns, áfengis, paroxetíns eða getnaðarvarnartafna.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf prúkalópríðs

Ketókónazól (200 mg tvisvar á dag), sem hefur öflug hamlandi áhrif á CYP3A4 og P-gp, jók altæka útsetningu fyrir prúkalópríði um u.þ.b. 40%. Þessi áhrif eru of lítil til þess að skipta máli í klínísku tilliti. Búast má við milliverkunum af svipaðri stærðargráðu við notkun á öðrum öflugum P-gp-hemlum, á borð við verapamíl, ciklósporín A og kínidín.

Meðferðarskammtar af próbenecíði, címetidíni, erýtrómýcíni og paroxetíni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf prúkalópríðs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni með prúkalópríði stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun prúkalópríðs á meðgöngu. Fósturlát hafa átt sér stað í klínískum rannsóknum, en þar sem aðrir áhættuþættir voru einnig fyrir hendi er ekki vítað hver tengslin eru við prúkalópríð. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (þ.m.t. á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu) (sjá kafla 5.3). Resolor er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Rannsókn hjá mönnum sýndi fram á að prúkalópríð skilst út í brjóstamjólki. Ekki er búist við að meðferðarskammtar af Resolor hafi nein áhrif á nýbura/ungbörn á brjósti. Meðan ekki hefur verið aflað upplýsinga hjá konum með barn á brjósti á meðan þær taka Resolor, þarf að vega og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Resolor.

Frjósemi

Dýrarannsóknir benda til þess að lyfið hafi engin áhrif á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Resolor getur haft smávægileg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem vart hefur orðið við sundl og þreytu í klínískum rannsóknum, einkum á fyrsta meðferðardegi (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Í samþættri greiningu á 17 tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, var um það bil 3.300 sjúklingum með langvinna hægðateppu gefið Resolor til inntöku. Af þessum sjúklingum fengu yfir 1.500 sjúklingar ráðlagðan 2 mg skammt af Resolor á dag, en u.þ.b. 1.360 sjúklingar voru meðhöndlaðir með 4 mg af prúkalópríði á dag. Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um í tengslum við meðferð með Resolor 2 mg eru höfuðverkur (17,8%) og einkenni frá meltingarfærum (kviðverkir (13,7%), ógleði (13,7%) og niðurgangur (12,0%)). Aukaverkanir koma oftast fram við upphaf meðferðar og hverfa venjulega innan fáeinna daga við áframhaldandi meðferð. Einstaka sinnum hefur verið tilkynnt um aðrar aukaverkanir. Meirihluti aukaverkana voru vægar eða miðlungsmiklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum samanburðarrannsóknum við notkun á ráðlögðum 2 mg skammti og þær voru flokkaðar eftir tíðni sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi

gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni er reiknuð út á grundvelli samþættrar greiningar á 17 tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

Tafla 1: Aukaverkanir tengdar Resolor		
Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkur	Aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Algengar	Lystarleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Skjálfti, mígreni
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur, kviðverkir
	Algengar	Uppköst, meltingartruflanir, vindgangur, afbrigðileg garnaahljóð
	Sjaldgæfar	Blæðing úr endaparmi
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar	Tíð þvaglát
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
	Sjaldgæfar	Hiti, lasleiki

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Eftir fyrsta meðferðardaginn voru algengustu aukaverkanirnar af svipaðri tíðni hjá þeim sem fengu meðferð með Resolor og þeim sem fengu lyfleysu (mismunur á tíðni ekki meiri en 1% milli þrúkalópríðs og lyfleysu) að undanskilinni ógleði og niðurgangi sem enn voru tíðari við meðferð með Resolor, þótt munurinn væri ekki eins greinilegur (mismunur á tíðni milli Resolor og lyfleysu sem nam 1,3% fyrir ógleði og 3,4% fyrir niðurgang).

Tilkynnt var um hjartsláttarónot hjá 0,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu, 0,9% sjúklinga sem fengu 1 mg af þrúkalópríði, 0,9% sjúklinga sem fengu 2 mg af þrúkalópríði og 1,9% sjúklinga sem fengu 4 mg af þrúkalópríði. Meirihluti sjúklinga hélt áfram að nota þrúkalópríð. Eins og á við um öll ný einkenni ber sjúklingum að ræða við lækinn um nýtilkomin hjartsláttarónot.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum reyndust þátttakendur þola þrúkalópríð vel þegar það var gefið í stighækkandi skömmtum upp í 20 mg einu sinni á dag (tífoldur ráðlagður meðferðarskammtur). Ofskömmun getur leitt til einkenna sem stafa af því að þekkt lyfhrif þrúkalópríðs verða ýkt og meðal slíkra einkenna eru höfuðverkur, ógleði og niðurgangur. Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun Resolor. Í ofskömmunartilvikum ber að veita sjúklingi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð eftir þörfum. Ef um óhóflegt vökvatap vegna niðurgangs eða uppkasta er að ræða getur verið nauðsynlegt að leiðrétta þurfi truflanir á blóðsaltjafnvægi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur hægðalyf, ATC-flokkur: A06AX05.

Verkunarháttur

Prúkalópríð er tvíhýdróbenzózífurankarboxamíð sem örvar þarmahreyfingar. Prúkalópríð er sérhæft serótónínvirk lyf sem hefur mikla sækni í 5-HT₄-viðtaka og það er líklega skýringin á örvandi áhrifum þess á þarmahreyfingar. *In vitro* varð ekki vart við sækni í aðra viðtaka fyrir en þéttni var orðin 150-föld miðað við þéttina sem olli sækni í 5-HT₄-viðtaka. Hjá rottum, *in vivo*, olli prúkalópríð í stærri skömmtum en 5 mg/kg (sem er 30 til 70-föld klínísk útsetning eða meira) hækkun á blóðþéttni prólaktíns vegna blokkandi áhrifa á D2-viðtaka.

Hjá hundum breytir prúkalópríð hreyfimyndun til ristils með örvun á serótónín 5-HT₄-viðtaka: það örvar hreyfanleika nærhluta ristils, eykur maga- og skeifugarnarhreyfingar og flýttir fyrir tæmingu maga þegar hún er seinkuð. Þar að auki framkallar prúkalópríð öfluga bylgjusamdrætti sem berast eftir meltingarveginum (migrating contractions). Þeir samsvara kröftugum bylgjuhreyfingum í ristli hjá mönnum (colonic mass movements) og skapa aðalkraftinn til þess að þrýsta saurnum áfram og valda hægðalosun. Hjá hundum reyndust áhrifin á meltingarfærin viðkvæm fyrir blokkun með sérhæfðum 5-HT₄-viðtakablokkum, sem sýnir að áhrifin sem vart verður má rekja til sérhæfðrar verkunar á 5-HT₄-viðtaka.

Þessi lyfhrif prúkalópríðs hafa verið staðfest hjá mönnum með langvinna hægðateppu með þrýstingsmælingu í opinni, slembiraðaðri, víxlaðri rannsókn með blinduðum lesanda þar sem áhrif prúkalópríðs 2 mg og osmótíks hægðalyfs á hreyfanleika ristils voru metin með fjölda kraftmikilla bylgjuhreyfinga (high-amplitude propagating contractions – HAPC eða giant migrating contractions) í ristli. Í samanburði við osmótískt hægðalyf jók örvun þarmahreyfinga með prúkalópríði hreyfingar í ristli samkvæmt mælingum á fjölda HAPC á fyrstu 12 klukkustundum eftir inntöku rannsóknarlyfsins. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á klínísku mikilvægi eða ávinningi þessa verkunarháttar í samanburði við önnur hægðalyf.

Verkun og öryggi

Fullorðnir

Verkun Resolor var staðfest í þremur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum 12 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með langvinna hægðateppu (n=1.279 tóku Resolor, 1.124 konur, 155 karlar). Í hverri af þessum þremur rannsóknum voru bæði rannsakaðir 2 mg og 4 mg skammtar af Resolor einu sinni á dag. Meginendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun var hlutfall (%) einstaklinga sem fengu eðlilegar hægðir, sem skilgreindar voru sem sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali þrisvar sinnum eða oftar í viku á 12 vikna meðferðartímabilinu.

Hlutfall kvensjúklinga sem ekki fengu nægilega bót með hægðalosandi lyfjum (markhópur) og voru meðhöndlaðar með ráðlögðum 2 mg skammti af Resolor (n=458) og náðu því að hafa sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum á viku var 31,0% (4. vika) og 24,7% (12. vika), samanborið við 8,6% (4. vika) og 9,2% (12. vika) við notkun lyfleysu. Klínískt marktækur bati sem nam ≥ 1 sjálfkrafa og tæmandi hægðum á viku, en það var mikilvægasti aukaendapunkturinn sem notaður var sem mælikvarði á verkun, náðist hjá 51,0% (4. vika) og 44,2% (12. vika) sjúklinga sem fengu 2 mg af Resolor samanborið við 21,7% (4. vika) og 22,6% (12. vika) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Áhrif Resolor á sjálfkrafa hægðalosun voru einnig tölfræðilega marktækt meiri en áhrif lyfleysu hjá þeim hluta sjúklinga sem höfðu aukinn fjölda sjálfkrafa hægðalosunar/viku um ≥ 1 á 12 vikna meðferðartímabilinu. Eftir 12 vikur höfðu 12,68% sjúklinga sem fengu meðferð með 2 mg af Resolor að meðaltali aukinn fjölda sjálfkrafa hægðalosunar/viku um ≥ 1 samanborið við 37,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu).

Í öllum þremur rannsóknunum reyndist meðferð með Resolor gefa marktækan bata við athugun á 4. og 12. viku samkvæmt viðurkenndum spurningalista sem sérstaklega hefur verið tekinn saman til að meta einkenni hægðatregðu (PAC-SYM), þ.m.t. einkenni frá kvið (þaninn kvið, óþægindi, verki og krampa), hægðaeinkenni (ófullnægjandi hægðalosun, tilfinning um þörf fyrir hægðalosun án þess að um hægðalosun sé að ræða, rembingur, of harðar eða of litlar hægðir) og einkenni frá endaparmi (sársauki við hægðalosun, sviði, blæðing/sprungur). Í 4. viku var hlutfall sjúklinga sem fékk bata sem nam ≥ 1 miðað við upphafsgildi á PAC-SYM undirmælikvarða fyrir einkenni frá kvið, hægðum og endaparmi 41,3%, 41,6% og 31,3% á hverjum mælikvarða fyrir sig, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 2 mg af Resolor samanborið við 26,9%, 24,4% og 22,9% hjá sjúklingum á lyfleysu. Svipaðar niðurstöður komu fram í 12. viku: 43,4%, 42,9% og 31,7%, talið upp í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu 2 mg af Resolor samanborið við 26,9%, 27,2% og 23,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu).

Einnig reyndist lyfið við mat bæði á 4. og 12. viku gera marktækt gagn samkvæmt ýmsum mælikvörðum á lífsgæðum og má þar nefna ánægju með meðferð og með hægðir og ávinning varðandi líkamleg, sálræn og samfélagsleg óþægindi, áhyggjur og kvíðaeefni. Í 4. viku var hlutfall sjúklinga sem náðu bata sem nam ≥ 1 miðað við upphafsgildi á PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation-Quality of Life satisfaction subscale) mælikvarðanum 47,7% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 2 mg af Resolor samanborið við 20,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Svipaðar niðurstöður komu fram í 12. viku: 46,9% hjá sjúklingum sem fengu 2 mg af Resolor samanborið við 19,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu).

Að auki voru öryggi, verkun og þol Resolor hjá karlkyns sjúklingum með langvinna hægðateppu metin í 12-víkna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu ($N=370$). Aðalendapunktur rannsóknarinnar náðist, þ.e. tölfræðilega marktækt hærri prósent einstaklinga í Resolor hópnum (37,9%) hafði að meðaltali sjálfkrafa og tæmandi hægðir ≥ 3 sinnum á viku samanborið við einstaklinga í lyfleysuhópnum (17,7%) ($p < 0,0001$) á 12-víkna tvíblinda meðferðartímanum. Öryggissnið Resolor var sambærilegt við það hjá konum.

Langtímarannsókn

Öryggi og verkun Resolor hjá sjúklingum (≥ 18 ára) með langvinna hægðateppu voru metin í 24 vikna, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu ($N=361$). Enginn tölfræðilegur munur ($p=0,367$) reyndist vera á hlutfalli sjúklinga sem höfðu sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum í viku (þ.e. sem svöruðu meðferð) á 24 vikna, tvíblindum meðferðarfasa rannsóknarinnar milli meðferðarhópanna sem fengu Resolor (25,1%) og lyfleysu (20,7%). Mismunurinn milli meðferðarhópa á því að hafa sjálfkrafa og tæmandi hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum í viku var ekki tölfræðilega marktækur á vikum 1-12, en það er í ósamræmi við fimm aðrar, fjölsetra, slembiraðaðar, tvíblindar, 12 vikna rannsóknir með samanburði við lyfleysu þar sem sýnt var fram á verkun á þessum tímamarki hjá fullorðnum sjúklingum. Rannsóknin er því ekki talin gefa afgerandi upplýsingar um verkun. Þegar teknar eru með upplýsingar sem liggja fyrir úr -öðrum, tvíblindum, 12 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu styðja hins vegar heildarupplýsingar verkun Resolor. Öryggismynstur Resolor í þessari 24 vikna rannsókn samræmdist því sem sést hefur í fyrri 12 vikna rannsóknum.

Einkenni hafa ekki reynst ágerast snögglega þegar hætt er að nota Resolor (rebound) og sjúklingar hafa ekki orðið háðir lyfinu.

TOT rannsókn

Ítarleg QT-rannsókn var gerð til að meta áhrif Resolor á QT-bilið við notkun meðferðarskammta (2 mg) og stærri skammta (10 mg) og niðurstöður bornar saman við áhrif lyfleysu og þekkt jákvætt viðmið (positive control). Þessi rannsókn leiddi ekki í ljós marktækan mun á Resolor og lyfleysu, hvor skammturinn sem notaður var, miðað við mælingar á QT-meðaltali og útjaðragreiningu (outlier analysis). Þetta staðfesti niðurstöður tveggja QT-rannsókna með samanburði við lyfleysu. Í tvíblindum klínískum rannsóknum var tíðni QT-tengdra aukaverkana og taktruflana í sleglum lág og sambærileg við lyfleysu.

Börn

Verkun og öryggi Resolor hjá sjúklingum á barnsaldri (á aldrinum 6 mánaða til 18 ára) með starfræna hægðatregðu voru metin í 8 vikna, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (N = 213) og í kjölfarið í 16 vikna opinni rannsókn með samanburði við samanburðarlyf (pólýetýlen glýkól 4000) í allt að 24 vikur (N = 197). Gefinn var 0,04 mg/kg/dag upphafsskammtur og skammturinn síðan stilltur með 0,02 til 0,06 mg/kg/dag (í að hámarki 2 mg á dag) fyrir börn sem vega ≤ 50 kg. Skammturinn var gefinn sem mixtúra, lausn, af Resolor eða samsvarandi lyfleysu. Börn sem vega > 50 kg fengu 2 mg/dag af Resolor töflum eða samsvarandi lyfleysu.

Svörun við meðferð var skilgreind sem sjálfkrafa hægðir að meðaltali ≥ 3 sinnum í viku og hægðaleki að meðaltali ≤ 1 sinni á hverjum 2 vikum. Niðurstöður úr rannsókninni sýndu engan mismun á verkun milli Resolor og lyfleysu því svörunartíðni reyndist vera 17% annars vegar og 17,8% hins vegar (p = 0,9002). Resolor þoldist almennt vel. Nýgengi þátttakenda sem fengu minnst 1 aukaverkun meðan á meðferð stóð var svipuð milli hópsins sem fékk meðferð með Resolor (69,8%) og hópsins sem fékk meðferð með lyfleysu (60,7%). Í heildina litið var öryggismynstur Resolor hjá börnum það sama og hjá fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Prúkalópríð frásogast hratt; eftir töku á stökum 2 mg skammti hjá heilbrigðum þátttakendum náðist C_{max} á 2-3 klst. Nýting þegar lyfið er tekið inn er >90%. Neysla matar um leið og prúkalópríð er tekið inn hefur engin áhrif á nýtingu.

Dreifing

Dreifing prúkalópríðs er viðtæk og dreifingarrúmmál þess í jafnvægi (V_{dss}) er 567 lítrar. Próteinbinding prúkalópríðs í plasma er u.þ.b. 30%.

Umbrot

Umbrot eru ekki helsta brotthvarfsleið prúkalópríðs. *In vitro* reynast umbrot í lifur úr mönnum afar hæg og einungis greinist smávægilegt magn af umbrotsefnum. Í rannsókn hjá mönnum þar sem teknir voru inn geislamerktir skammtar af prúkalópríði, endurheimtist smávægilegt magn af sjö umbrotsefnum í þvagi og saur. Það umbrotsefni í þvagi og saur sem var meginlega mikilvægast, R107504, nam 3,2% í þvagi og 3,1% í saur. Önnur umbrotsefni sem fundust og voru magngreind í þvagi og saur voru R084536 (myndast við N-afalkýleringu) sem nam 3% af skammtinum og afurðir hýdroxýleringar (3% af skammtinum) og N-oxunar (2% af skammtinum). Um það bil 92-94% af heildargeislavirkni í plasma tengdist óbreyttu virka efninu. R10754, R084536 og R104065 (myndast við O-afmetýleringu) fundust sem minni háttar umbrotsefni í plasma.

Brotthvarf

Stórt hlutfall virka efnisins skilst út óbreytt (60-65% í þvagi og um 5% í saur af skammtinum sem gefinn er). Útskilnaður óbreytts prúkalópríðs í nýrum felst bæði í óvirkri síun og virkri seytingu. Úthreinsun prúkalópríðs úr plasma er að meðaltali 317 ml/mín. Lokahelmingunartími þess er u.þ.b. einn dagur. Jafnvægi næst innan þriggja til fjögurra daga. Við meðferð með 2 mg af prúkalópríði einu sinni á dag sveiflast plasmabéttni í jafnvægi milli að lágmarki 2,5 ng/ml og að hámarki 7 ng/ml. Uppsöfnunarhlutfall eftir skammtagiöf einu sinni á dag var á bilinu 1,9 til 2,3. Lyfjahvörf prúkalópríðs eru skammtaháð innan og ofan meðferðarmarka (prófað upp í 20 mg). Lyfjahvörf prúkalópríðs, sem tekið er einu sinni á dag, hafa reynst óháð tíma við langvarandi meðferð.

Sérstakir hópar

Lyfjahvörf hjá tilteknum hópum

Greining á lyfjahvörfum hjá tilteknum hópum leiddi í ljós fylgni milli sýnilegrar heildarúthreinsunar prúkalópríðs og kreatínínúthreinsunar, en aldur, líkamsþyngd, kyn eða kynþáttur höfðu engin áhrif.

Eldra fólk

Eftir gjöf 1 mg skammts einu sinni á dag voru hámarksplasmaþéttni og AUC þrúkalópríðs 26% til 28% hærri hjá eldra fólki en ungu fullorðnu fólki. Þessi áhrif má rekja til minnkaðrar nýrnastarfsemi hjá eldra fólki.

Skert nýrnastarfsemi

Samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi var plasmaþéttni þrúkalópríðs eftir stakan 2 mg skammt að meðaltali 25% hærri hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (Cl_{CR} 50-79 ml/mín.) og 51% hærri hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (Cl_{CR} 25-49 ml/mín.). Hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (Cl_{CR} = 24 ml/mín.) var plasmaþéttni 2,3 sinnum hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Útskilnaður annars staðar en í nýrum er u.þ.b. 35% af heildarútskilnaði. Í lítilli rannsókn á lyfjahvörfum voru C_{max} og AUC þrúkalópríðs að meðaltali 10-20% hærri hjá sjúklingum með miðlungi skerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Löng röð af rannsóknum á lyfjaöryggi með sérstakri áherslu á hjarta- og æðabreytur leiddi ekki í ljós neinar breytingar sem máli skipta á blóðflæðis- og hjartarafritsbreytum (QTc) að undanskilinni hóflegri hækkun á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi, sem vart varð hjá svæfðum svínum eftir gjöf í bláæð, og hækkun á blóðþrýstingi hjá hundum með meðvitund eftir gjöf á stökum skammti í bláæð, sem hvorki varð vart hjá svæfðum hundum né eftir að hundar tóku inn skammta sem gáfu svipaða þéttni í plasma. Rannsókn á eiturverkunum hjá nýfæddum/ungum dýrum eftir gjöf undir húð, sem var framkvæmd á 7-55 daga gömlum rottum, leiddi í ljós skaðleysismörk við 10 mg/kg/dag. $AUC_{0-24klst.}$ útsetningarhlutföll við skaðleysismörk samanborið við börn (sem fengu u.þ.b. 0,04 mg/kg skammt á dag) voru á bilinu 21 til 71 þannig að öryggisbil er nægilega breitt fyrir klíniska skammtinn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Sílikontvíoxíðkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Laktósaeinhýdrat
Tríacetín
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Járnvíðrætt (E172)
Járnvíðgult (E172)
Indígókarmin allakk (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Rifgataðar ál/ál-stakskammtapynnur (dagatalsmerktar) sem innihalda 7 töflur. Hver pakkning inniheldur 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eða 84 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Írland
medinfoEMA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. október 2009.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 06. júní 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun árlega fram að endurnýjun markaðsleyfis.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Resolor 1 mg filmhúðaðar töflur
prúkalópríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 1 mg prúkalópríð (sem súkkínat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 filmhúðaðar töflur
14 x 1 filmhúðaðar töflur
28 x 1 filmhúðaðar töflur
84 x 1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Resolor 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Resolor 2 mg filmhúðaðar töflur
prúkalópríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 2 mg prúkalópríð (sem súkkínat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 x 1 filmhúðaðar töflur
14 x 1 filmhúðaðar töflur
28 x 1 filmhúðaðar töflur
84 x 1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Resolor 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Resolor 1 mg töflur
prúkalópríð

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Mán Þri Mið Fim Fös Lau Sun

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Resolor 2 mg töflur
prúkalópríð

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

Mán Þri Mið Fim Fös Lau Sun

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Resolor 1 mg filmhúðaðar töflur

Resolor 2 mg filmhúðaðar töflur
prúkalópríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Resolor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Resolor
3. Hvernig nota á Resolor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Resolor
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Resolor og við hverju það er notað

Resolor inniheldur virka efnið prúkalópríð.

Resolor tilheyrir flokki lyfja sem auka þarmahreyfingar. Það verkar á vöðva í þarmaveggnum og hjálpar til við að endurheimta eðlilegar hægðir. Resolor er notað til meðferðar við langvinnri hægðatregðu hjá fullorðnum sem ekki hafa fengið nægilega bót af hægðalosandi lyfjum.

Ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

2. Áður en byrjað er að nota Resolor

Ekki má nota Resolor:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir prúkalópríði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert í nýrnaskilun,
- ef þú ert með rof í þarmavegg eða þarmateppu, alvarlega bólgu í meltingarvegi svo sem Crohn's sjúkdóm, sáraristilbólgu eða óeðlilega þaninn ristil eða endaparm (eitrunarrisaristil/endaparm).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Resolor er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Resolor og láta lækinn vita:

- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm,
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm,
- ef þú ert um þessar mundir undir eftirliti læknis vegna alvarlegs sjúkdóms, t.d. lungna- eða hjartasjúkdóms, heilsufarsvandamála í taugakerfi eða af geðrænum toga, krabbameins, alnæmis eða hormónasjúkdóms.

Ef þú færð mjög slæman niðurgang gæti svo farið að getnaðarvarnarpillur verki ekki sem skyldi og þá er mælt með að nota annars konar getnaðarvörn til viðbótar. Sjá leiðbeiningar í fylgiseðli getnaðarvarnapillunnar sem þú tekur.

Notkun annarra lyfja samhliða Resolor

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Notkun Resolor með mat eða drykk

Taka má Resolor hvort sem er með eða án matar og drykkja, hvenær sem er dagsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er mælt með notkun Resolor á meðgöngu.

- Látið lækninn vita ef um þungun er að ræða, eða þungun er fyrirhuguð.
- Notið örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Resolor stendur, til að koma í veg fyrir þungun.
- Látið lækninn vita ef þungun á sér stað meðan á meðferð með Resolor stendur.

Við brjóstgjöf getur þrúkalópríð borist í brjóstamjólk. Ekki er mælt með brjóstgjöf meðan á meðferð með Resolor stendur. Ræðið þetta við lækninn.

Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Resolor hafi áhrif á hæfni til að aka eða nota vélar. Hins vegar getur Resolor stundum valdið sundli og þreytu, einkum á fyrsta meðferðardeggi, og það gæti haft áhrif á akstur og notkun véla.

Resolor inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Resolor

Notið lyfið alltaf eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða lækningarnar hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Takið Resolor daglega í allan þann tíma sem lækningarnar hefur tilgreint á lyfseðlinum.

Lækningarnar kann að vilja endurmeta ástandið og ávinning af áframhaldandi meðferð eftir fyrstu 4 vikurnar og síðan með reglulegu millibili.

Venjulegur skammtur af Resolor fyrir flesta sjúklinga er ein 2 mg tafla einu sinni á dag.

Ef þú ert eldri en 65 ára eða ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm er upphafsskammtur ein 1 mg tafla einu sinni á dag en síðan gæti lækningarnar stækkað skammtinn í 2 mg einu sinni á dag ef nauðsyn krefur.

Lækningarnar gæti einnig mælt með að nota minni skammt, þ.e. 1 mg töflu á dag, ef fyrir hendi er alvarlegur nýrnasjúkdómur.

Lyfið verkar ekkert betur þótt tekinn sé stærri skammtur en mælt er með.

Resolor er eingöngu fyrir fullorðna. Börn og unglingar allt að 18 ára aldri eiga ekki að taka lyfið.

Ef tekinn er stærri skammtur af Resolor en mælt er fyrir um

Mikilvægt er að halda sig við skammtinn sem lækningarnar hefur ávísað. Ef tekinn hefur verið stærri skammtur en mælt er fyrir um gæti komið fram niðurgangur, höfuðverkur og/eða ógleði. Ef vart verður við niðurgang skal gæta þess að drekka nægilega mikið af vatni.

Ef gleymist að nota Resolor

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.

Ef hætt er að taka Resolor

Ef hætt er að taka Resolor gætu einkenni hægðatregðunnar tekið sig upp á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir koma oftast fram við upphaf meðferðar og hverfa venjulega innan fáeinna daga við áframhaldandi meðferð.

Tilkynningar um eftirfarandi aukaverkanir hafa verið mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): höfuðverkur, ógleði, niðurgangur og kviðverkir.

Tilkynningar um eftirfarandi aukaverkanir hafa verið algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): minnkuð matarlyst, sundl, uppköst, meltingartruflanir, vindgangur, afbrigðileg garnahljóð, þreyta.

Fram hafa jafnframt komið eftirfarandi aukaverkanir sem teljast sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): skjálfti, þungur hjartsláttur, blæðing úr endaparmi, aukin tíðni þvagláta, hiti og lasleikatilfinning. Ef vart verður við þungan hjartslátt skal láta lækinn vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Resolor

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegri þynnupakkningu til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Resolor inniheldur

Virka innihaldsefnið er prúkalópríð.

Ein filmhúðuð tafla af Resolor 1 mg inniheldur 1 mg prúkalópríð (sem súkkínat).

Ein filmluhúðuð tafla af Resolor 2 mg inniheldur 2 mg prúkalópríð (sem súkkínat).

Önnur innihaldsefni eru:

Laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2), örkristallaður sellulósi, sílikontvíoxíðkvoða, magnesíumsterat, hýprómellósi, tríacetín, títantvíoxíð (E171), makrógól. 2 mg taflan inniheldur einnig járnvíoxíðrautt (E172), járnvíoxíðgult (E172), Indigótín (E132).

Lýsing á útliti Resolor og pakkningastærðir

Resolor 1 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, kringlóttar töflur merktar með „PRU 1“ öðrum megin.

Resolor 2 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, kringlóttar töflur merktar með „PRU 2“ öðrum megin.

Resolor er afgreitt í rifgötuðum ál/ál-stakskammtabynnum (dagatalsmerktum) sem innihalda 7 töflur. Hver pakkning inniheldur 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 eða 84 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Írland

Framleiðandi

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.