

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Resolor 1 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Prucaloprid (als Succinat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 142,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „PRU 1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Resolor ist für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen bestimmt, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene: 2 mg einmal täglich mit oder ohne eine Mahlzeit, zu einer beliebigen Tageszeit.

Aufgrund der spezifischen Wirkungsweise von Prucaloprid (Anregung der propulsiven Motilität) wird durch eine Erhöhung der Tagesdosis auf über 2 mg voraussichtlich keine verstärkte Wirksamkeit erreicht.

Wenn die einmal tägliche Einnahme von Prucaloprid nach 4-wöchiger Behandlung keine Wirkung zeigt, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung überdacht werden.

Die Wirksamkeit von Prucaloprid wurde in doppelblinden placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von bis zu 3 Monaten nachgewiesen. Eine Wirksamkeit über 3 Monate hinaus wurde in den placebokontrollierten Studien nicht gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Bei längerer Therapiedauer sollte der Nutzen der Behandlung in regelmäßigen Abständen einer Prüfung unterzogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre): Die Anfangsdosis beträgt 1 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2); im Bedarfsfall kann die Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöht werden.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion: Die Dosis für Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/Min./1,73 m²) beträgt 1 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion: Patienten mit starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beginnen die Therapie mit 1 mg einmal täglich, wobei die Dosis

ggf. auf 2 mg gesteigert werden kann, wenn dies zur Verbesserung der Wirksamkeit notwendig ist und die 1-mg-Dosis gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Resolor sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweise zur Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Dialysepflichtige Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Darmperforation oder Obstruktion infolge einer strukturellen oder funktionellen Erkrankung der Darmwand, obstruktiver Ileus, schwere entzündliche Erkrankungen des Darmtraktes wie beispielsweise Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und toxisches Megakolon/Megarektum.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prucaloprid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird eine Dosis von 1 mg empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) ist Resolor mit Vorsicht zu verordnen, weil nur begrenzte Daten über die Behandlung von Patienten mit stark beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Resolor in der Anwendung bei Patienten mit schwerer und klinisch instabiler Begleitkrankheit (z. B. Herzkreislauf- oder Lungenkrankheit, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, Krebs oder AIDS und anderen endokrinen Erkrankungen) liegen nur begrenzte Informationen vor. Wenn Resolor Patienten mit solchen Erkrankungen verschrieben wird, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Anwendung von Resolor bei Patienten mit Arrhythmien oder ischämischer Herzkrankheit.

Bei starkem Durchfall kann die Wirksamkeit oraler Empfängnisverhütungsmittel vermindert sein, und es wird empfohlen, eine zusätzliche Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden, um ein mögliches Versagen der oralen Empfängnisverhütung zu verhindern (siehe die Verschreibungsinformationen zu dem oralen Empfängnisverhütungsmittel).

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prucaloprid hat ein niedriges pharmakokinetisches Wechselwirkungspotenzial. Es wird zum großen Teil (etwa 60 % der Dosis) unverändert im Urin ausgeschieden; die Metabolisierung *in vitro* ist sehr langsam.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Prucaloprid in therapeutisch relevanten Konzentrationen keine spezifischen CYP450-Aktivitäten in den humanen Lebermikrosomen hemmt.

Wengleich Prucaloprid ein schwaches Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) sein kann, tritt bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung von P-gp ein.

Wirkungen von Prucaloprid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Prucaloprid und Erythromycin wurde ein 30%iger Anstieg der Erythromycin-Plasmakonzentrationen festgestellt. Der für diese Wechselwirkung verantwortliche Mechanismus ist bislang noch nicht geklärt.

Prucaloprid hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Digoxin, Alkohol und Paroxetin oder oralen Kontrazeptiva.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Prucaloprid

Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), ein starker Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, erhöhte die systemische Exposition gegenüber Prucaloprid um etwa 40 %. Dieser Effekt ist zu klein, um klinisch von Bedeutung zu sein. Wechselwirkungen in ähnlicher Größenordnung können auch mit anderen starken Inhibitoren von P-gp, wie beispielsweise mit Verapamil, Cyclosporin A und Chinidin, erwartet werden.

Probenecid, Cimetidin, Erythromycin und Paroxetin in therapeutischen Dosen hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prucaloprid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Prucaloprid eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Prucaloprid bei schwangeren Frauen vor. In klinischen Studien sind Fälle von Spontanaborten aufgetreten, deren Zusammenhang mit der Anwendung von Prucaloprid jedoch bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren nicht geklärt ist. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen im Zusammenhang mit Reproduktionstoxizität schließen (einschließlich Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung) (siehe Abschnitt 5.3). Resolor wird während einer Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen.

Stillzeit

Eine Humanstudie hat gezeigt, dass Prucaloprid in der Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht davon auszugehen, dass Resolor in therapeutischen Dosen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge hat. Aufgrund fehlender Humandaten von Frauen, die unter der Anwendung von Resolor ein Kind stillen, sollte die Entscheidung getroffen werden, abzustillen oder die Resolor-Therapie einzustellen. Dabei müssen die Vorteile des Stillens für das Kind gegenüber den Vorteilen der Therapie für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Aus tierexperimentellen Studien geht hervor, dass keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit bestehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Resolor kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da in klinischen Studien insbesondere am ersten Tag der Behandlung Schwindel und Müdigkeit beobachtet worden sind (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer kombinierten Analyse von 17 placebokontrollierten Doppelblindstudien wurde Resolor bei etwa 3.300 Patienten mit chronischer Verstopfung oral angewendet. Von diesen erhielten über 1.500 Patienten Resolor in der empfohlenen Dosis von 2 mg pro Tag, während etwa 1.360 Patienten mit 4 mg Prucaloprid pro Tag behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Resolor-Therapie (2 mg) sind Kopfschmerz (17,8%) und Magen-Darm-Symptome (Bauchschmerzen (13,7%), Übelkeit (13,7%) und Durchfall (12,0%)). Die Nebenwirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden im Allgemeinen bei wiederholter Anwendung innerhalb weniger Tage. Gelegentlich sind weitere Nebenwirkungen aufgetreten. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis moderat ausgeprägt.

Tabellarische Darstellung der unerwünschten Ereignisse

In kontrollierten klinischen Studien sind bei Anwendung der empfohlenen Dosis von 2 mg folgende Nebenwirkungen aufgetreten, deren Häufigkeit folgendermaßen aufgeschlüsselt ist: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten werden anhand der kombinierten Analyse von 17 placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien berechnet.

System/Organklasse	Vorkommenskategorie	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetit vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Tremor, Migräne
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen der Ohren und Störungen des Labyrinthsystems	Gelegentlich	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerz
	Häufig	Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, Gastrointestinalgeräusche anomal
	Gelegentlich	rektale Blutung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Pollakisurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung
	Gelegentlich	Fieber, Unwohlsein

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach dem ersten Behandlungstag war die Häufigkeit des Auftretens der häufigsten Nebenwirkungen bei Anwendung von Resolor ähnlich wie in der Placebogruppe (nicht mehr als 1 % Differenz zwischen der Inzidenz bei Anwendung von Prucaloprid und jener bei Placebogabe), mit der

Ausnahme, dass Übelkeit und Durchfall während der Therapie mit Resolor häufiger auftraten, die Unterschiede zwischen den Armen jedoch weniger ausgeprägt waren (Unterschiede zwischen der Inzidenz bei Anwendung von Resolor und jener bei Placebogabe: 1,3 % bzw. 3,4 %).

Palpitationen traten bei 0,7 % der Patienten auf, die Placebo erhielten, bei 0,9 % der mit 1 mg Prucaloprid behandelten Patienten, bei 0,9 % der mit 2 mg Prucaloprid behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit 4 mg Prucaloprid behandelten Patienten. Die meisten Patienten setzen die Behandlung mit Prucaloprid fort. Wie jedes neue Symptom sollten die Patienten auch das Auftreten von Palpitationen mit ihrem Arzt besprechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer Studie bei gesunden Freiwilligen wurde die Behandlung mit Prucaloprid bei Anwendung eines Dosierungsplans mit Dosiserhöhung auf bis zu 20 mg einmal täglich (das 10-Fache der empfohlenen therapeutischen Dosis) gut vertragen. Eine Überdosierung kann zu Symptomen infolge einer Überhöhung der bekannten pharmakodynamischen Wirkungen von Prucaloprid führen, wie beispielsweise zu Kopfschmerz, Übelkeit und Durchfall. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Resolor. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden, und im Bedarfsfall sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Hoher Flüssigkeitsverlust bei Durchfall oder Erbrechen kann den Ausgleich von Störungen des Elektrolythaushalts erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Laxanzien, ATC-Code: A06AX05.

Wirkmechanismus

Prucaloprid ist ein Dihydrobenzofurancarboxamid mit prokinetischer Aktivität im Magen-Darm-Trakt. Es handelt sich dabei um einen selektiven Serotonin(5-HT₄)-Rezeptoragonisten mit hoher Affinität, was seine prokinetischen Wirkungen erklären dürfte. *In vitro* wurde nur bei Konzentrationen, die seine 5-HT₄-Rezeptoraffinität um mindestens das 150-Fache überschritten, eine Affinität für andere Rezeptoren festgestellt. In Dosen über 5 mg/kg (mindestens das 30- bis 70-Fache der klinischen Dosis) löste Prucaloprid bei Ratten *in vivo* eine Hyperprolaktinämie infolge einer antagonistischen Wirkung am D2-Rezeptor aus.

Bei Hunden verändert Prucaloprid das Motilitätsmuster im Kolon durch Stimulation des Serotonin-5-HT₄-Rezeptors: Es regt die proximale Kolonmotilität an, verstärkt die gastroduodenale Motilität und beschleunigt die verzögerte Magenentleerung. Darüber hinaus werden durch Prucaloprid *Giant Migrating Contractions* (GMC) verursacht. Diese entsprechen den Massenbewegungen im Kolon beim Menschen und stellen die wichtigste vorwärtsgerichtete Kraft zur Darmentleerung dar. Beim Hund können die im Magen-Darm-Trakt beobachteten Effekte mit selektiven 5-HT₄-Rezeptorantagonisten blockiert werden, was deutlich macht, dass die beobachteten Effekte über die selektive Wirkung auf 5-HT₄-Rezeptoren vonstattengehen.

In einer offenen, randomisierten Crossover-Studie mit verblindeter Auswertung zur Untersuchung der Wirkung von Prucaloprid 2 mg und eines osmotischen Laxativums sind diese pharmakodynamischen Wirkungen von Prucaloprid bei menschlichen Probanden mit chronischer Obstipation bestätigt worden. Mit Hilfe der Manometrie wurden in dieser Studie anhand der Anzahl hochamplitudiger

propagierender Kontraktionen des Kolons (HAPCs, auch als große migrierende Kontraktionen bezeichnet) die Wirkung auf die Kolonmotilität bestimmt. Die Messungen der Anzahl von HAPCs während der ersten 12 Stunden nach Einnahme des Prüfpräparates haben gezeigt, dass im Vergleich zu einer Obstipationstherapie durch osmotische Wirkung die Darmmotilität durch die prokinetische Stimulation mit Prucaloprid erhöht wurde. Es wurde nicht untersucht, inwieweit dieser Wirkmechanismus im Vergleich mit anderen Laxativa klinisch relevant oder von Nutzen ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Resolor wurde in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 12 Wochen bei Patienten mit chronischer Verstopfung (n=1.279 unter Resolor-Behandlung, 1.124 Frauen, 155 Männer) ermittelt. Die in jeder dieser drei Studien untersuchte Resolor-Dosis betrug 2 mg und 4 mg einmal täglich. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil (%) der Patienten, bei denen eine Normalisierung der Darmbewegungen erzielt wurde. Diese war definiert als im Durchschnitt mindestens drei spontane vollständige Stuhlentleerungen (SVSE) pro Woche im Verlauf des 12-wöchigen Behandlungszeitraums.

Der Anteil von Patientinnen, bei denen Abführmittel keine ausreichende Linderung bewirken und die mit der empfohlenen Dosis von 2 mg Resolor (n=458) behandelt wurden und im Durchschnitt ≥ 3 SKDB pro Woche erreichten, betrug 31,0 % (Woche 4) und 24,7 % (Woche 12) im Vergleich zu 8,6 % (Woche 4) bzw. 9,2 % (Woche 12) unter Placebo. Eine klinisch bedeutsame Besserung von ≥ 1 SKDB pro Woche, der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt, wurde von 51,0 % (Woche 4) und 44,2 % (Woche 12) der Patientinnen unter 2 mg Resolor im Vergleich zu 21,7 % (Woche 4) und 22,6 % (Woche 12) der Patientinnen unter Placebo erreicht.

Die Wirkung von Resolor auf spontane Stuhlentleerungen (SSE) erwies sich bei dem Anteil der Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 SSE/Woche während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums ebenfalls als dem Placebo statistisch überlegen. In Woche 12 hatten 68,3 % der Patienten, die mit 2 mg Resolor behandelt worden waren, eine durchschnittliche Zunahme um ≥ 1 SSE/Woche im Vergleich zu 37,0 % der Patienten unter Placebo ($p < 0,001$ vs. Placebo).

In allen drei Studien führte die Behandlung mit Resolor außerdem zur signifikanten Verbesserung einer validierten und krankheitsspezifischen Reihe von Symptomindikatoren (PAC-SYM), zu denen Symptome im Abdominalbereich (Gebälhtsein, Beschwerden, Schmerzen und Krämpfe), Symptome in Verbindung mit dem Stuhlgang (unvollständige Darmentleerung, Entleerungsdrang ohne Stuhlgang, Pressen beim Stuhlgang, zu harter, zu kleiner Stuhl) und rektale Symptome (schmerzhafte Stuhlentleerung, Brennen, Blutungen/Risse) zählten und die in Woche 4 und in Woche 12 ermittelt wurden. In Woche 4 betrug der Anteil von Patienten mit einer Besserung in den PAC-SYM-Symptom-Subskalen Abdomen, Stuhl und Rektum von ≥ 1 versus Baseline unter 2 mg Resolor 41,3 %, 41,6 % bzw. 31,3 % verglichen mit 26,9 %, 24,4 % und 22,9 % unter Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 12 festgestellt: 43,4 %, 42,9 % und 31,7 % der Patienten unter 2 mg Resolor verglichen mit 26,9 %, 27,2 % und 23,4 % unter Placebo ($p < 0,001$ versus Placebo).

Darüber hinaus wurde sowohl zum Prüfzeitpunkt nach 4 Wochen als auch zum Prüfzeitpunkt nach 12 Wochen ein erheblicher Nutzen in Bezug auf eine Reihe von Indikatoren der Lebensqualität festgestellt, beispielsweise, was das Maß der Zufriedenheit mit der Behandlung und der regelmäßigen Darmtätigkeit, den physischen und psychischen Beschwerden und die Besorgnis anbelangte. In Woche 4 betrug der Anteil von Patienten mit einer Besserung von ≥ 1 versus Baseline auf der Patient Assessment of Constipation-Quality of Life Zufriedenheits-Subskala (PAC-QOL) unter 2 mg Resolor 47,7 % verglichen mit 20,2 % der Patienten unter Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 12 beobachtet: 46,9 % der Patienten unter 2 mg Resolor versus 19,0 % der Placebo-Patienten ($p < 0,001$ vs. Placebo).

Darüber hinaus wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Resolor bei männlichen Patienten mit chronischer Obstipation in einer 12-wöchigen, multizentrischen, randomisierten,

placebokontrollierten Doppelblindstudie beurteilt (N=370). Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Während des 12-wöchigen doppelt verblindeten Therapiezeitraums hatte ein statistisch signifikant höherer Prozentsatz von Probanden im Resolor-Arm (37,9%) durchschnittlich ≥ 3 SVSEs/Woche, verglichen mit 17,7% der Probanden im Placebo-Arm ($p < 0,0001$). Das Sicherheitsprofil von Resolor entsprach dem bei weiblichen Patienten beobachteten.

Langzeitstudie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Resolor bei Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren oder älter) mit chronischer Obstipation wurde in einer 24-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie beurteilt (N=361). Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die über die 24-wöchige doppelblinde Therapiephase im Durchschnitt ≥ 3 spontane vollständige Stuhlentleerungen (SVSE) pro Woche aufwies (d.h. Responder), gab es zwischen dem Resolor- (25,1%) und dem Placebo- (20,7%) Therapiearm statistisch keinen Unterschied ($p = 0,367$). Zwischen den Therapiearmen war der Unterschied in der durchschnittlichen Häufigkeit von ≥ 3 SVSE pro Woche über die Wochen 1-12 statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit den 5 anderen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden 12-wöchigen placebokontrollierten Studien überein, die für diesen Zeitpunkt eine Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten gezeigt hatten. Hinsichtlich der Wirksamkeit wird die Studie daher als nicht eindeutig betrachtet. Durch die Gesamtheit der Daten, einschließlich der anderen doppelblinden, placebokontrollierten 12-wöchigen Studien, wird die Wirksamkeit von Resolor jedoch gestützt. Das Sicherheitsprofil von Resolor entsprach in dieser 24-wöchigen Studie dem in den früheren 12-wöchigen Studien beobachteten Profil.

Resolor verursacht kein Rebound-Phänomen und keine Abhängigkeit.

TQT-Studie

In einer ausführlichen QT-Studie wurden die Auswirkungen von Resolor auf das QT-Intervall in therapeutischer (2 mg) und supratherapeutischer Dosis (10 mg) untersucht und mit den Auswirkungen eines Placebo und einer Positivkontrolle verglichen. Ausgehend von den mittleren QT-Messungen und der Ausreißeranalyse zeigte die Studie in keiner Dosis signifikante Unterschiede zwischen Resolor und Placebo. Dies bestätigte die Ergebnisse aus zwei placebokontrollierten QT-Studien. In doppelblinden klinischen Studien war die Inzidenz von QT-bedingten Nebenwirkungen und ventrikulären Arrhythmien niedrig und mit jener bei Placebogabe vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Resolor bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren) mit funktioneller Obstipation wurde in einer 8-wöchigen doppelblinden placebokontrollierten Studie (N = 213) beurteilt, an die sich eine 16-wöchige offene kontrollierte Studie mit Vergleichspräparat (Polyethylenglykol 4000) über bis zu 24 Wochen (N = 197) anschloss. Die angewendete Anfangsdosis betrug 0,04 mg/kg/Tag in einer Titrierung zwischen 0,02 und 0,06 mg/kg/Tag (bis maximal 2 mg täglich) bei Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 50 kg, verabreicht als Resolor-Lösung zum Einnehmen oder entsprechendes Placebo. Kinder mit einem Körpergewicht > 50 kg erhielten 2 mg/Tag Resolor-Tabletten oder entsprechendes Placebo.

Als Ansprechen auf die Behandlung wurde eine durchschnittliche Anzahl von ≥ 3 spontanen Stuhlentleerungen (SSE) pro Woche und eine durchschnittliche Anzahl von ≤ 1 Stuhlinkontinenz-Episoden pro 2 Wochen definiert. Mit Ansprechraten von 17% bzw. 17,8% ($P = 0,9002$) zeigten die Ergebnisse der Studie hinsichtlich der Wirksamkeit keinen Unterschied zwischen Resolor und Placebo. Resolor war im Allgemeinen gut verträglich. Der Prozentsatz der Probanden mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis infolge der Behandlung (TEAE: treatment-emergent adverse event) war im Resolor-Therapiearm mit 69,8% ähnlich wie im Placebo-Arm (60,7%). Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Resolor bei Kindern das gleiche wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Prucaloprid wird rasch absorbiert; nach einer oralen Einzeldosis von 2 mg an gesunde Probanden wurde innerhalb von 2-3 Stunden C_{max} erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt >90 %.

Der gleichzeitige Verzehr von Nahrungsmitteln hat keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Prucaloprid.

Verteilung

Prucaloprid verteilt sich gleichmäßig und hat im Steady-State ein Verteilungsvolumen (V_{dss}) von 567 Litern. Die Proteinbindung im Plasma liegt bei ca. 30 %.

Biotransformation

Der Metabolismus ist nicht der wichtigste Ausscheidungsweg von Prucaloprid. *In vitro* ist der menschliche Lebermetabolismus sehr langsam, und es sind nur geringe Mengen an Metaboliten vorhanden. In einer Studie mit oraler Dosisgabe von radioaktiv markiertem Prucaloprid beim Menschen wurden im Harn und in der Fäzes kleine Mengen von sieben Metaboliten festgestellt. Der quantitativ bedeutsamste Metabolit in den Exkreten, R107504, machte 3,2% bzw. 3,1% der Dosis im Harn und den Fäzes aus. Weitere im Harn und in den Fäzes identifizierte und quantifizierte Metaboliten waren R084536 (Bildung durch N-Dealkylierung), der 3% der Dosis ausmacht, sowie Produkte der Hydroxylierung (3% der Dosis) und der N-Oxidation (2% der Dosis). Etwa 92-94 % der Gesamtradioaktivität im Plasma stammte von dem unveränderten Wirkstoff. Die Metaboliten R107504, R084536 und R104065 (Bildung durch O-Demethylierung) wurde in geringen Mengen im Plasma festgestellt.

Elimination

Ein großer Anteil des Wirkstoffes wird unverändert ausgeschieden (60-65 % der verabreichten Dosis im Harn und etwa 6 % in den Fäzes). Die renale Ausscheidung von unverändertem Prucaloprid erfolgt durch passive Filtration und aktive Sekretion. Die Plasma-Clearance von Prucaloprid liegt bei durchschnittlich 317 ml/Min. Seine terminale Halbwertszeit beträgt etwa einen Tag. Der Steady-State ist innerhalb von drei bis vier Tagen erreicht. Bei einmal täglicher Behandlung mit 2 mg Prucaloprid schwanken die Plasmakonzentrationen im Steady-State zwischen einem Talspiegel von 2,5 ng/ml und einem maximalen Spiegel von 7 ng/ml. Das Akkumulationsverhältnis bei Dosisgabe einmal täglich lag zwischen 1,9 und 2,3. Die Pharmakokinetik von Prucaloprid ist im therapeutischen Bereich und darüber hinaus (geprüft wurden bis zu 20 mg) dosisproportional. Prucaloprid o.d. hat bei längerer Behandlung eine zeitunabhängige Kinetik.

Besondere Patientengruppen

Populations-Pharmakokinetik

Eine Analyse der Populations-Pharmakokinetik ergab, dass die scheinbare Gesamtclearance von Prucaloprid mit der Creatinin-Clearance korrelierte, Alter, Körpergewicht, Geschlecht oder Rasse jedoch keinen Einfluss hatten.

Ältere Patienten

Nach einmal täglicher Dosierung von 1 mg waren die maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Wert von Prucaloprid bei älteren Patienten um 26 % bis 28 % höher als bei jungen Erwachsenen. Dieser Effekt lässt sich der verringerten Nierenfunktion bei älteren Patienten zuschreiben.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion waren die Plasmakonzentrationen von Prucaloprid nach einer Einzeldosis von 2 mg bei Patienten mit leichter (Cl_{CR} 50-79 ml/Min.) und moderater (Cl_{CR} 25-49 ml/Min.) Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Durchschnitt um 25 % bzw. 51 % erhöht. Bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/Min.) waren die Plasmakonzentrationen gegenüber Gesunden um das 2,3-Fache erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die nicht renale Ausscheidung macht etwa 35 % der Gesamtausscheidung aus. In einer kleinen pharmakokinetischen Studie lagen die C_{max} und die AUC von Prucaloprid bei Patienten mit mäßig bis

stark beeinträchtigt Leberfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich um 10-20 % höher (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Entwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine ausgedehnte Reihe an pharmakologischen Studien zur Sicherheit mit besonderem Augenmerk auf kardiovaskulären Parametern ergab keine relevanten Veränderungen der Hämodynamik und der vom EKG abgeleiteten Parameter (QTc). Ausnahmen bildeten ein moderater Anstieg von Puls und Blutdruck bei anästhesierten Schweinen nach intravenöser Verabreichung sowie ein Blutdruckanstieg bei wachen Hunden nach intravenöser Bolusgabe, der weder bei anästhesierten Hunden noch nach oraler Verabreichung bei Hunden bei denen ähnliche Plasmawerte erreicht wurden, zu beobachten war. Eine an Ratten im Alter von 7-55 Tagen durchgeführte Studie zur neonatalen/juvenilen Toxizität mit subkutaner Anwendung ergab einen NOAEL von 10 mg/kg/Tag. Die Expositions-Verhältnisswerte der AUC_{0-24h} am NOAEL im Vergleich zu menschlichen Kindern (mit einer Dosierung von etwa 0,04 mg/kg täglich) lagen zwischen 21 und 71. Somit ergibt sich für die klinische Dosis ein angemessener Sicherheitsabstand.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenbeschichtung

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Titandioxid (E171)
Macrogol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium/perforiertem Aluminium zur Abgabe von Einzeldosen (mit Kalenderbeschriftung) mit 7 Tabletten. Jede Packung enthält 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 oder 84 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06 Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Resolor 2 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2 mg Prucaloprid (als Succinat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 156,75 mg Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rosafarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „PRU 2“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Resolor ist für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen bestimmt, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene: 2 mg einmal täglich mit oder ohne eine Mahlzeit, zu einer beliebigen Tageszeit.

Aufgrund der spezifischen Wirkungsweise von Prucaloprid (Anregung der propulsiven Motilität) wird durch eine Erhöhung der Tagesdosis auf über 2 mg voraussichtlich keine verstärkte Wirksamkeit erreicht.

Wenn die einmal tägliche Einnahme von Prucaloprid nach 4-wöchiger Behandlung keine Wirkung zeigt, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung überdacht werden.

Die Wirksamkeit von Prucaloprid wurde in doppelblinden placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von bis zu 3 Monaten nachgewiesen. Eine Wirksamkeit über 3 Monate hinaus wurde in den placebokontrollierten Studien nicht gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Bei längerer Therapiedauer sollte der Nutzen der Behandlung in regelmäßigen Abständen einer Prüfung unterzogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (>65 Jahre): Die Anfangsdosis beträgt 1 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 5.2); im Bedarfsfall kann die Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöht werden.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion: Die Dosis für Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/Min./1,73 m²) beträgt 1 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion: Patienten mit starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beginnen die Therapie mit 1 mg einmal täglich, wobei die Dosis

ggf. auf 2 mg gesteigert werden kann, wenn dies zur Verbesserung der Wirksamkeit notwendig ist und die 1-mg-Dosis gut vertragen wird (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Resolor sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweise zur Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Dialysepflichtige Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Darmperforation oder Obstruktion infolge einer strukturellen oder funktionellen Erkrankung der Darmwand, obstruktiver Ileus, schwere entzündliche Erkrankungen des Darmtraktes wie beispielsweise Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und toxisches Megakolon/Megarektum.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prucaloprid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird eine Dosis von 1 mg empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit starker Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) ist Resolor mit Vorsicht zu verordnen, weil nur begrenzte Daten über die Behandlung von Patienten mit stark beeinträchtigter Leberfunktion vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Resolor in der Anwendung bei Patienten mit schwerer und klinisch instabiler Begleitkrankheit (z. B. Herzkreislauf- oder Lungenkrankheit, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, Krebs oder AIDS und anderen endokrinen Erkrankungen) liegen nur begrenzte Daten vor. Wenn Resolor Patienten mit solchen Erkrankungen verschrieben wird, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Anwendung von Resolor bei Patienten mit Arrhythmien oder ischämischer Herzkrankheit.

Bei starkem Durchfall kann die Wirksamkeit oraler Empfängnisverhütungsmittel vermindert sein, und es wird empfohlen, eine zusätzliche Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden, um ein mögliches Versagen der oralen Empfängnisverhütung zu verhindern (siehe die Verschreibungsinformationen zu dem oralen Empfängnisverhütungsmittel).

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prucaloprid hat ein niedriges pharmakokinetisches Wechselwirkungspotenzial. Es wird zum großen Teil (etwa 60 % der Dosis) unverändert im Urin ausgeschieden; die Metabolisierung *in vitro* ist sehr langsam.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Prucaloprid in therapeutisch relevanten Konzentrationen keine spezifischen CYP450-Aktivitäten in den humanen Lebermikrosomen hemmt.

Wengleich Prucaloprid ein schwaches Substrat für P-Glykoprotein (P-gp) sein kann, tritt bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Hemmung von P-gp ein.

Wirkungen von Prucaloprid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Prucaloprid und Erythromycin wurde ein 30%iger Anstieg der Erythromycin-Plasmakonzentrationen festgestellt. Der für diese Wechselwirkung verantwortliche Mechanismus ist bislang noch nicht geklärt.

Prucaloprid hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Warfarin, Digoxin, Alkohol und Paroxetin oder oralen Kontrazeptiva.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Prucaloprid

Ketoconazol (200 mg zweimal täglich), ein starker Inhibitor von CYP3A4 und P-gp, erhöhte die systemische Exposition gegenüber Prucaloprid um etwa 40 %. Dieser Effekt ist zu klein, um klinisch von Bedeutung zu sein. Wechselwirkungen in ähnlicher Größenordnung können auch mit anderen starken Inhibitoren von P-gp, wie beispielsweise mit Verapamil, Cyclosporin A und Chinidin, erwartet werden.

Probenecid, Cimetidin, Erythromycin und Paroxetin in therapeutischen Dosen hatten keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Prucaloprid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Prucaloprid eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Prucaloprid bei schwangeren Frauen vor. In klinischen Studien sind Fälle von Spontanaborten aufgetreten, deren Zusammenhang mit der Anwendung von Prucaloprid jedoch bei Vorhandensein anderer Risikofaktoren nicht geklärt ist. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen im Zusammenhang mit Reproduktionstoxizität schließen (einschließlich Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung) (siehe Abschnitt 5.3). Resolor wird während einer Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen.

Stillzeit

Eine Humanstudie hat gezeigt, dass Prucaloprid in der Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist nicht davon auszugehen, dass Resolor in therapeutischen Dosen Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge hat. Aufgrund fehlender Humandaten von Frauen, die unter der Anwendung von Resolor ein Kind stillen, sollte die Entscheidung getroffen werden, abzustillen oder die Resolor-Therapie einzustellen. Dabei müssen die Vorteile des Stillens für das Kind gegenüber den Vorteilen der Therapie für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Aus tierexperimentellen Studien geht hervor, dass keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fruchtbarkeit bestehen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Resolor kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da in klinischen Studien insbesondere am ersten Tag der Behandlung Schwindel und Müdigkeit beobachtet worden sind (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In einer kombinierten Analyse von 17 placebokontrollierten Doppelblindstudien wurde Resolor bei etwa 3.300 Patienten mit chronischer Verstopfung oral angewendet. Von diesen erhielten über 1.500 Patienten Resolor in der empfohlenen Dosis von 2 mg pro Tag, während etwa 1.360 Patienten mit 4 mg Prucaloprid pro Tag behandelt wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Resolor-Therapie (2 mg) sind Kopfschmerz (17,8%) und Magen-Darm-Symptome (Bauchschmerzen (13,7%), Übelkeit (13,7%) und Durchfall (12,0%)). Die Nebenwirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden im Allgemeinen bei wiederholter Anwendung innerhalb weniger Tage. Gelegentlich sind weitere Nebenwirkungen aufgetreten. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis moderat ausgeprägt.

Tabellarische Darstellung der unerwünschten Ereignisse

In kontrollierten klinischen Studien sind bei Anwendung der empfohlenen Dosis von 2 mg folgende Nebenwirkungen aufgetreten, deren Häufigkeit folgendermaßen aufgeschlüsselt ist: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten werden anhand der kombinierten Analyse von 17 placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudien berechnet.

System/Organklasse	Vorkommenskategorie	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetit vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Tremor, Migräne
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen der Ohren und Störungen des Labyrinthsystems	Gelegentlich	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerz
	Häufig	Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, Gastrointestinalgeräusche anomal
	Gelegentlich	rektale Blutung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Pollakisurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung
	Gelegentlich	Fieber, Unwohlsein

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach dem ersten Behandlungstag war die Häufigkeit des Auftretens der häufigsten Nebenwirkungen bei Anwendung von Resolor ähnlich wie in der Placebogruppe (nicht mehr als 1 % Differenz zwischen der Inzidenz bei Anwendung von Prucaloprid und jener bei Placebogabe), mit der Ausnahme, dass Übelkeit und Durchfall während der Therapie mit Resolor häufiger auftraten, die

Unterschiede zwischen den Armen jedoch weniger ausgeprägt waren (Unterschiede zwischen der Inzidenz bei Anwendung von Resolor und jener bei Placebogabe: 1,3 % bzw. 3,4 %).

Palpitationen traten bei 0,7 % der Patienten auf, die Placebo erhielten, bei 0,09 % der mit 1 mg Prucaloprid behandelten Patienten, bei 0,9 % der mit 2 mg Prucaloprid behandelten Patienten und bei 1,9 % der mit 4 mg Prucaloprid behandelten Patienten. Die meisten Patienten setzen die Behandlung mit Prucaloprid fort. Wie jedes neue Symptom sollten die Patienten auch das Auftreten von Palpitationen mit ihrem Arzt besprechen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer Studie bei gesunden Freiwilligen wurde die Behandlung mit Prucaloprid bei Anwendung eines Dosierungsplans mit Dosiserhöhung auf bis zu 20 mg einmal täglich (das 10-Fache der empfohlenen therapeutischen Dosis) gut vertragen. Eine Überdosierung kann zu Symptomen infolge einer Überhöhung der bekannten pharmakodynamischen Wirkungen von Prucaloprid führen, wie beispielsweise zu Kopfschmerz, Übelkeit und Durchfall. Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Resolor. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden, und im Bedarfsfall sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Hoher Flüssigkeitsverlust bei Durchfall oder Erbrechen kann den Ausgleich von Störungen des Elektrolythaushalts erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Laxanzien, ATC-Code: A06AX05.

Wirkmechanismus

Prucaloprid ist ein Dihydrobenzofurancarboxamid mit prokinetischer Aktivität im Magen-Darm-Trakt. Es handelt sich dabei um einen selektiven Serotonin(5-HT₄)-Rezeptoragonisten mit hoher Affinität, was seine prokinetischen Wirkungen erklären dürfte. *In vitro* wurde nur bei Konzentrationen, die seine 5-HT₄-Rezeptoraffinität um mindestens das 150-Fache überschritten, eine Affinität für andere Rezeptoren festgestellt. In Dosen über 5 mg/kg (mindestens das 30- bis 70-Fache der klinischen Dosis) löste Prucaloprid bei Ratten *in vivo* eine Hyperprolaktinämie infolge einer antagonistischen Wirkung am D2-Rezeptor aus.

Bei Hunden verändert Prucaloprid das Motilitätsmuster im Kolon durch Stimulation des Serotonin-5-HT₄-Rezeptors: Es regt die proximale Kolonmotilität an, verstärkt die gastroduodenale Motilität und beschleunigt die verzögerte Magenentleerung. Darüber hinaus werden durch Prucaloprid *Giant Migrating Contractions* (GMC) verursacht. Diese entsprechen den Massenbewegungen im Kolon beim Menschen und stellen die wichtigste vorwärtsgerichtete Kraft zur Darmentleerung dar. Beim Hund können die im Magen-Darm-Trakt beobachteten Effekte mit selektiven 5-HT₄-Rezeptorantagonisten blockiert werden, was deutlich macht, dass die beobachteten Effekte über die selektive Wirkung auf 5-HT₄-Rezeptoren vonstattengehen.

In einer offenen, randomisierten Crossover-Studie mit verblindetem Ableser zur Untersuchung der Wirkung von Prucaloprid 2 mg und eines osmotischen Laxativums auf die anhand der Anzahl hochamplitudiger propagierender Kontraktionen des Kolons (HAPCs, auch als große migrierende Kontraktionen bezeichnet) bestimmte Kolonmotilität sind diese pharmakodynamischen Wirkungen von Prucaloprid bei menschlichen Probanden mit chronischer Obstipation mithilfe von Manometrie

bestätigt worden. Die Messungen der Anzahl von HAPCs während der ersten 12 Stunden nach Einnahme des Prüfpräparates haben gezeigt, dass im Vergleich zu einer Obstipationstherapie durch osmotische Wirkung die Darmmotilität durch die prokinetische Stimulation mit Prucaloprid erhöht wurde. Es wurde nicht untersucht, inwieweit dieser Wirkmechanismus im Vergleich mit anderen Laxativa klinisch relevant oder von Nutzen ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten

Die Wirksamkeit von Resolor wurde in drei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von 12 Wochen bei Patienten mit chronischer Verstopfung (n=1.279 unter Resolor-Behandlung, 1.124 Frauen, 155 Männer) ermittelt. Die in jeder dieser drei Studien untersuchte Resolor-Dosis betrug 2 mg und 4 mg einmal täglich. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil (%) der Patienten, bei denen eine Normalisierung der Darmbewegungen erzielt wurde. Diese war definiert als im Durchschnitt mindestens drei spontane vollständige Stuhlentleerungen (SVSE) pro Woche im Verlauf des 12-wöchigen Behandlungszeitraums.

Der Anteil von Patientinnen, bei denen Abführmittel keine ausreichende Linderung bewirken und die mit der empfohlenen Dosis von 2 mg Resolor (n=458) behandelt wurden und im Durchschnitt ≥ 3 SKDB pro Woche erreichten, betrug 31,0 % (Woche 4) und 24,7 % (Woche 12) im Vergleich zu 8,6 % (Woche 4) bzw. 9,2 % (Woche 12) unter Placebo. Eine klinisch bedeutsame Besserung von ≥ 1 SKDB pro Woche, der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt, wurde von 51,0 % (Woche 4) und 44,2 % (Woche 12) der Patientinnen unter 2 mg Resolor im Vergleich zu 21,7 % (Woche 4) und 22,6 % (Woche 12) der Patientinnen unter Placebo erreicht.

Die Wirkung von Resolor auf spontane Stuhlentleerungen (SSE) erwies sich bei dem Anteil der Patienten mit einer Zunahme um ≥ 1 SSE/Woche während des 12-wöchigen Behandlungszeitraums ebenfalls als dem Placebo statistisch überlegen. In Woche 12 hatten 68,3 % der Patienten, die mit 2 mg Resolor behandelt worden waren, eine durchschnittliche Zunahme um ≥ 1 SSE/Woche im Vergleich zu 37,0 % der Patienten unter Placebo ($p < 0,001$ vs. Placebo).

In allen drei Studien führte die Behandlung mit Resolor außerdem zur signifikanten Verbesserung einer validierten und krankheitsspezifischen Reihe von Symptomindikatoren (PAC-SYM), zu denen Symptome im Abdominalbereich (Gebälhtsein, Beschwerden, Schmerzen und Krämpfe), Symptome in Verbindung mit dem Stuhlgang (unvollständige Darmentleerung, Entleerungsdrang ohne Stuhlgang, Pressen beim Stuhlgang, zu harter, zu kleiner Stuhl) und rektale Symptome (schmerzhafte Stuhlentleerung, Brennen, Blutungen/Risse) zählten und die in Woche 4 und in Woche 12 ermittelt wurden. In Woche 4 betrug der Anteil von Patienten mit einer Besserung in den PAC-SYM-Symptom-Subskalen Abdomen, Stuhl und Rektum von ≥ 1 versus Baseline unter 2 mg Resolor 41,3 %, 41,6 % bzw. 31,3 % verglichen mit 26,9 %, 24,4 % und 22,9 % unter Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 12 festgestellt: 43,4 %, 42,9 % und 31,7 % der Patienten unter 2 mg Resolor verglichen mit 26,9 %, 27,2 % und 23,4 % unter Placebo ($p < 0,001$ versus Placebo).

Darüber hinaus wurde sowohl zum Prüfzeitpunkt nach 4 Wochen als auch zum Prüfzeitpunkt nach 12 Wochen ein erheblicher Nutzen in Bezug auf eine Reihe von Indikatoren der Lebensqualität festgestellt, beispielsweise, was das Maß der Zufriedenheit mit der Behandlung und der regelmäßigen Darmtätigkeit, den physischen und psychischen Beschwerden und die Besorgnis anbelangte. In Woche 4 betrug der Anteil von Patienten mit einer Besserung von ≥ 1 versus Baseline auf der Patient Assessment of Constipation-Quality of Life Zufriedenheits-Subskala (PAC-QOL) unter 2 mg Resolor 47,7 % verglichen mit 20,2 % der Patienten unter Placebo. Ähnliche Ergebnisse wurden in Woche 12 beobachtet: 46,9 % der Patienten unter 2 mg Resolor versus 19,0 % der Placebo-Patienten ($p < 0,001$ vs. Placebo).

Darüber hinaus wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Resolor bei männlichen Patienten mit chronischer Obstipation in einer 12-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie beurteilt (N=370). Der primäre Endpunkt der Studie wurde

erreicht: Während des 12-wöchigen doppelt verblindeten Therapiezeitraums hatte ein statistisch signifikant höherer Prozentsatz von Probanden im Resolor-Arm (37,9%) durchschnittlich ≥ 3 SVSEs/Woche, verglichen mit 17,7% der Probanden im Placebo-Arm ($p < 0,0001$). Das Sicherheitsprofil von Resolor entsprach dem bei weiblichen Patienten beobachteten.

Langzeitstudie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Resolor bei Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren oder älter) mit chronischer Obstipation wurde in einer 24-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie beurteilt (N=361). Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die über die 24-wöchige doppelblinde Therapiephase im Durchschnitt ≥ 3 spontane vollständige Stuhlentleerungen (SVSE) pro Woche aufwies (d.h. Responder), gab es zwischen dem Resolor- (25,1%) und dem Placebo- (20,7%) Therapiearm statistisch keinen Unterschied ($p = 0,367$). Zwischen den Therapiearmen war der Unterschied in der durchschnittlichen Häufigkeit von ≥ 3 SVSE pro Woche über die Wochen 1-12 statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit den 5 anderen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden 12-wöchigen placebokontrollierten Studien überein, die für diesen Zeitpunkt eine Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten gezeigt hatten. Hinsichtlich der Wirksamkeit wird die Studie daher als nicht eindeutig betrachtet. Durch die Gesamtheit der Daten, einschließlich der anderen doppelblinden, placebokontrollierten 12-wöchigen Studien, wird die Wirksamkeit von Resolor jedoch gestützt. Das Sicherheitsprofil von Resolor entsprach in dieser 24-wöchigen Studie dem in den früheren 12-wöchigen Studien beobachteten Profil.

Resolor verursacht kein Rebound-Phänomen und keine Abhängigkeit.

QT-Studie

In einer ausführlichen QT-Studie wurden die Auswirkungen von Resolor auf das QT-Intervall in therapeutischer (2 mg) und supratherapeutischer Dosis (10 mg) untersucht und mit den Auswirkungen eines Placebo und einer Positivkontrolle verglichen. Ausgehend von den mittleren QT-Messungen und der Ausreißeranalyse zeigte die Studie in keiner Dosis signifikante Unterschiede zwischen Resolor und Placebo. Dies bestätigte die Ergebnisse aus zwei placebokontrollierten QT-Studien. In doppelblinden klinischen Studien war die Inzidenz von QT-bedingten Nebenwirkungen und ventrikulären Arrhythmien niedrig und mit jener bei Placebogabe vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Resolor bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren) mit funktioneller Obstipation wurde in einer 8-wöchigen doppelblinden placebokontrollierten Studie (N = 213) beurteilt, an die sich eine 16-wöchige offene kontrollierte Studie mit Vergleichspräparat (Polyethylenglykol 4000) über bis zu 24 Wochen (N = 197) anschloss. Die angewendete Anfangsdosis betrug 0,04 mg/kg/Tag in einer Titrierung zwischen 0,02 und 0,06 mg/kg/Tag (bis maximal 2 mg täglich) bei Kindern mit einem Körpergewicht ≤ 50 kg, verabreicht als Resolor-Lösung zum Einnehmen oder entsprechendes Placebo. Kinder mit einem Körpergewicht > 50 kg erhielten 2 mg/Tag Resolor-Tabletten oder entsprechendes Placebo.

Als Ansprechen auf die Behandlung wurde eine durchschnittliche Anzahl von ≥ 3 spontanen Stuhlentleerungen (SSE) pro Woche und eine durchschnittliche Anzahl von ≤ 1 Stuhlinkontinenz-Episoden pro 2 Wochen definiert. Mit Ansprechraten von 17% bzw. 17,8% ($P = 0,9002$) zeigten die Ergebnisse der Studie hinsichtlich der Wirksamkeit keinen Unterschied zwischen Resolor und Placebo. Resolor war im Allgemeinen gut verträglich. Der Prozentsatz der Probanden mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis infolge der Behandlung (TEAE: treatment-emergent adverse event) war im Resolor-Therapiearm mit 69,8% ähnlich wie im Placebo-Arm (60,7%). Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Resolor bei Kindern das gleiche wie bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Prucaloprid wird rasch absorbiert; nach einer oralen Einzeldosis von 2 mg an gesunde Probanden wurde innerhalb von 2-3 Stunden C_{\max} erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt > 90 %.

Der gleichzeitige Verzehr von Nahrungsmitteln hat keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Prucaloprid.

Verteilung

Prucaloprid verteilt sich gleichmäßig und hat im Steady-State ein Verteilungsvolumen (V_{dss}) von 567 Litern. Die Proteinbindung im Plasma liegt bei ca. 30 %.

Biotransformation

Der Metabolismus ist nicht der wichtigste Ausscheidungsweg von Prucaloprid. *In vitro* ist der menschliche Lebermetabolismus sehr langsam, und es sind nur geringe Mengen an Metaboliten vorhanden. In einer Studie mit oraler Dosisgabe von radioaktiv markiertem Prucaloprid beim Menschen wurden im Harn und in der Fäzes kleine Mengen von sieben Metaboliten festgestellt. Der quantitativ bedeutsamste Metabolit in den Exkreten, R107504, machte 3,2% bzw. 3,1% der Dosis im Harn und den Fäzes aus. Weitere im Harn und in den Fäzes identifizierte und quantifizierte Metaboliten waren R084536 (Bildung durch N-Dealkylierung), der 3% der Dosis ausmacht, sowie Produkte der Hydroxylierung (3% der Dosis) und der N-Oxidation (2% der Dosis). Etwa 92-94 % der Gesamtradioaktivität im Plasma stammte von dem unveränderten Wirkstoff. Die Metaboliten R107504, R084536 und R104065 (Bildung durch O-Demethylierung) wurde in geringen Mengen im Plasma festgestellt.

Elimination

Ein großer Anteil des Wirkstoffes wird unverändert ausgeschieden (60-65 % der verabreichten Dosis im Harn und etwa 5 % in den Fäzes). Die renale Ausscheidung von unverändertem Prucaloprid erfolgt durch passive Filtration und aktive Sekretion. Die Plasma-Clearance von Prucaloprid liegt bei durchschnittlich 317 ml/Min. Seine terminale Halbwertszeit beträgt etwa einen Tag. Der Steady-State ist innerhalb von drei bis vier Tagen erreicht. Bei einmal täglicher Behandlung mit 2 mg Prucaloprid schwanken die Plasmakonzentrationen im Steady-State zwischen einem Talspiegel von 2,5 ng/ml und einem maximalen Spiegel von 7 ng/ml. Das Akkumulationsverhältnis bei Dosisgabe einmal täglich lag zwischen 1,9 und 2,3. Die Pharmakokinetik von Prucaloprid ist im therapeutischen Bereich und darüber hinaus (geprüft wurden bis zu 20 mg) dosisproportional. Prucaloprid o.d. hat bei längerer Behandlung eine zeitunabhängige Kinetik.

Besondere Patientengruppen

Populations-Pharmakokinetik

Eine Analyse der Populations-Pharmakokinetik ergab, dass die scheinbare Gesamtclearance von Prucaloprid mit der Creatinin-Clearance korrelierte, Alter, Körpergewicht, Geschlecht oder Rasse jedoch keinen Einfluss hatten.

Ältere Patienten

Nach einmal täglicher Dosierung von 1 mg waren die maximalen Plasmakonzentrationen und der AUC-Wert von Prucaloprid bei älteren Patienten um 26 % bis 28 % höher als bei jungen Erwachsenen. Dieser Effekt lässt sich der verringerten Nierenfunktion bei älteren Patienten zuschreiben.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion waren die Plasmakonzentrationen von Prucaloprid nach einer Einzeldosis von 2 mg bei Patienten mit leichter (Cl_{CR} 50-79 ml/Min.) und moderater (Cl_{CR} 25-49 ml/Min.) Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Durchschnitt um 25 % bzw. 51 % erhöht. Bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/Min.) waren die Plasmakonzentrationen gegenüber Gesunden um das 2,3-Fache erhöht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die nicht renale Ausscheidung macht etwa 35 % der Gesamtausscheidung aus. In einer kleinen pharmakokinetischen Studie lagen die C_{max} und die AUC von Prucaloprid bei Patienten mit mäßig bis

stark beeinträchtigteter Leberfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden durchschnittlich um 10-20 % höher (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und Entwicklung, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine ausgedehnte Reihe an pharmakologischen Studien zur Sicherheit mit besonderem Augenmerk auf kardiovaskulären Parametern ergab keine relevanten Veränderungen der Hämodynamik und der vom EKG abgeleiteten Parameter (QTc). Ausnahmen bildeten ein moderater Anstieg von Puls und Blutdruck bei anästhesierten Schweinen nach intravenöser Verabreichung sowie ein Blutdruckanstieg bei wachen Hunden nach intravenöser Bolusgabe, der weder bei anästhesierten Hunden noch nach oraler Verabreichung bei Hunden bei denen ähnliche Plasmawerte erreicht wurden, zu beobachten war. Eine an Ratten im Alter von 7-55 Tagen durchgeführte Studie zur neonatalen/juvenilen Toxizität mit subkutaner Anwendung ergab einen NOAEL von 10 mg/kg/Tag. Die Expositions-Verhältnisswerte der AUC_{0-24h} am NOAEL im Vergleich zu menschlichen Kindern (mit einer Dosierung von etwa 0,04 mg/kg täglich) lagen zwischen 21 und 71. Somit ergibt sich für die klinische Dosis ein angemessener Sicherheitsabstand.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Zellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenbeschichtung

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Triacetin
Titandioxid (E171)
Macrogol
Rotes Eisenoxid (E172)
Gelbes Eisenoxid (E172)
Indigocarmin Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium/perforiertem Aluminium zur Abgabe von Einzeldosen (mit Kalenderbeschriftung) mit 7 Tabletten. Jede Packung enthält 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 oder 84 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06 Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Resolor 1 mg Filmtabletten
Prucaloprid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 1 mg Prucaloprid (als Succinat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen die Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette
28 x 1 Filmtablette
84 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalblisterpackung lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Resolor 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Resolor 2 mg Filmtabletten
Prucaloprid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2 mg Prucaloprid (als Succinat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen die Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 1 Filmtablette
14 x 1 Filmtablette
28 x 1 Filmtablette
84 x 1 Filmtablette

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalblisterpackung lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Resolor 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Resolor 1 mg Tabletten
Prucaloprid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Resolor 2 mg Tabletten
Prucaloprid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. VERFALLDATUM

EXP:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

5. WEITERE ANGABEN

Mo Di Mi Do Fr Sa So

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Resolor 1 mg Filmtabletten

Resolor 2 mg Filmtabletten

Prucaloprid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Resolor und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Resolor beachten?
3. Wie ist Resolor einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Resolor aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Resolor und wofür wird es angewendet?

Resolor enthält den Wirkstoff Prucaloprid.

Resolor gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, welche die Darmtätigkeit anregen (Prokinetika). Es wirkt auf die Muskelwand des Darms und trägt dazu bei, die normale Funktion des Darms wiederherzustellen. Resolor wird zur Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen angewendet, bei denen Laxativa nicht ausreichend wirken.

Nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Resolor beachten?

Resolor darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Prucaloprid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine Nierendialyse erhalten;
- wenn Sie an einer Perforation der Darmwand oder einer Obstruktion, einer starken Entzündung des Darmtraktes wie beispielsweise Morbus Crohn, an Colitis ulcerosa oder an toxischem Megakolon/Megarektum leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Resolor einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Resolor ist erforderlich und informieren Sie Ihren Arzt,

- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden;
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden;
- wenn Sie derzeit von einem Arzt wegen eines schwerwiegenden medizinischen Problems, wie beispielsweise einer Lungen- oder Herzerkrankung, Erkrankungen des Nervensystems oder psychischer Erkrankungen, Krebs, AIDS oder einer hormonellen Erkrankung, betreut werden.

Wenn Sie sehr starken Durchfall haben, lässt die Wirksamkeit empfängnisverhütender Arzneimittel („Pille“) unter Umständen nach, und es wird empfohlen, zusätzliche Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden. Beachten Sie hierzu die Packungsbeilage des Empfängnisverhütungsmittels („Pille“), das Sie einnehmen.

Einnahme von Resolor zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Einnahme von Resolor zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Resolor kann mit oder ohne Nahrung und Flüssigkeit zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Tages eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Resolor während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.
- Wenden Sie während der Behandlung mit Resolor zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen an, um eine Schwangerschaft zu verhüten.
- Sollten Sie während der Behandlung mit Resolor schwanger werden, informieren Sie Ihren Arzt.

Beim Stillen kann Prucaloprid in die Muttermilch übergehen. Es wird deshalb nicht empfohlen, während der Behandlung mit Resolor zu stillen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Resolor Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Jedoch kann Resolor manchmal, insbesondere am ersten Tag der Behandlung, Schwindel und Müdigkeit hervorrufen, was sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken kann.

Resolor enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Resolor einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben oder nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Nehmen Sie Resolor solange jeden Tag ein, wie es Ihnen von Ihrem Arzt verschrieben wurde.

Möglicherweise untersucht Ihr Arzt Ihren Zustand und den Nutzen der fortlaufenden Behandlung nach den ersten 4 Wochen und anschließend in regelmäßigen Abständen.

Die übliche Dosis Resolor beträgt für die meisten Patienten eine Tablette zu 2 mg einmal täglich.

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind oder eine schwere Leberkrankheit haben, beträgt die Anfangsdosis eine 1 mg-Tablette einmal täglich. Im Bedarfsfall kann Ihr Arzt diese Dosis auf 2 mg einmal täglich erhöhen.

Falls Sie an einer schweren Nierenkrankheit leiden, empfiehlt Ihnen Ihr Arzt möglicherweise auch eine niedrigere Dosis von einer 1 mg-Tablette täglich.

Die Einnahme einer höheren Dosis als empfohlen führt nicht dazu, dass das Arzneimittel besser wirkt.

Resolor ist nur für Erwachsene bestimmt, und darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge Resolor eingenommen haben, als Sie sollten

Es ist wichtig, die Dosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einzuhalten. Wenn Sie eine größere Menge Resolor eingenommen haben, als Sie sollten, können sich bei Ihnen Durchfall, Kopfschmerzen und/oder Übelkeit einstellen. Bei Durchfall sollten Sie ausreichend viel Wasser trinken.

Wenn Sie die Einnahme von Resolor vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis einfach wieder zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Resolor abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Resolor abbrechen, könnten Ihre Verstopfungssymptome zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Nebenwirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden im Allgemeinen innerhalb weniger Tage, wenn Sie die Behandlung fortsetzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden sehr häufig berichtet (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Kopfschmerz, Übelkeit, Durchfall und Bauchschmerzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufig berichtet (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): verminderter Appetit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Verdauungsstörungen (Dyspepsie), Blähungen, anomale Darmgeräusche, Müdigkeit.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden gelegentlich berichtet (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Zittern, Herzklopfen, Rektalblutung, Drang zu häufiger Harnentleerung (Pollakisurie), Fieber und Unwohlsein. Wenn Sie Herzklopfen bekommen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Resolor aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Das Arzneimittel zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalblisterpackung lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Resolor enthält

Der Wirkstoff ist Prucaloprid.

Eine Filmtablette Resolor 1 mg enthält 1 mg Prucaloprid (als Succinat).

Eine Filmtablette Resolor 2 mg enthält 2 mg Prucaloprid (als Succinat).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Macrogol. Die Tablette zu 2 mg enthält außerdem rotes Eisenoxid (E172), gelbes Eisenoxid (E172), Indigocarmin Aluminiumsalz (E132).

Wie Resolor aussieht und Inhalt der Packung

Resolor 1 mg Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, runde Tabletten mit der Prägung „PRU 1“ auf einer Seite.

Resolor 2 mg Filmtabletten sind rosafarbene, runde Tabletten mit der Prägung „PRU 2“ auf einer Seite.

Resolor ist in Blisterpackungen aus Aluminium/perforiertem Aluminium (mit Kalenderbeschriftung) zu 7 Tabletten verpackt. Jede Packung enthält 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 oder 84 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land vermarktet.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.