

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

RESOLOR™ Film-coated tablets

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains:

- 1 mg prucalopride (equivalent to 1.321 mg prucalopride succinate).
- 2 mg prucalopride (equivalent to 2.642 mg prucalopride succinate).

For excipients, see List of Excipients.

PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

- 1 mg: white to off-white, round, biconvex tablets marked “PRU 1” on one side
- 2 mg: pink, round, biconvex tablets marked “PRU 2” on one side.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic Indications

RESOLOR™ is indicated for symptomatic treatment of chronic constipation in women in whom laxatives fail to provide adequate relief.

Posology and Method of Administration

Posology

Adults

2 mg once daily.

Elderly (> 65 years)

Start with one 1 mg once daily (see Pharmacokinetic Properties); if needed the dose can be increased to 2 mg once daily.

Children and adolescents

RESOLOR™ is not recommended in children and adolescents younger than 18 years until further data become available. Currently available data are described in Pharmacokinetic Properties

Patients with renal impairment

The dose for patients with severe renal impairment ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) is 1 mg once daily (see Contraindications and Pharmacokinetic Properties). No dose adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment.

Patients with hepatic impairment

The dose for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) is 1 mg once daily (see Special Warnings and Special Precautions for Use and Pharmacokinetic Properties). No dose adjustment is required for patients with mild to moderate hepatic impairment.

Due to the specific mode of action of prucalopride (stimulation of propulsive motility) exceeding the daily dose of 2 mg is not expected to increase efficacy.

If the intake of once daily prucalopride is not effective after 4 weeks of treatment, the patient should be re-examined and the benefit of continuing treatment reconsidered.

The efficacy of prucalopride has been established in double-blind placebo controlled studies for up to 3 months. In case of prolonged treatment the benefit should be reassessed at regular intervals.

Method of administration

RESOLOR™ film-coated tablets are for oral use and can be taken with or without food, at any time of the day.

Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Renal impairment requiring dialysis.
- Intestinal perforation or obstruction due to structural or functional disorder of the gut wall, obstructive ileus, severe inflammatory conditions of the intestinal tract, such as Crohn's disease, and ulcerative colitis and toxic megacolon/megarectum.

Special Warnings and Special Precautions for Use

Renal excretion is the main route of elimination of prucalopride (see Pharmacokinetic Properties). A dose of 1 mg is recommended in subjects with severe renal impairment (see Posology and Method of Administration).

Patients with severe and clinically unstable concomitant disease (e.g. liver, cardiovascular or lung disease, neurological or psychiatric disorders, cancer or AIDS and other endocrine disorders) have not been studied. Caution should be exercised when prescribing RESOLOR™ to patients with these conditions. In particular RESOLOR™ should be used with caution in patients with a history of arrhythmias or ischaemic cardiovascular disease.

In case of severe diarrhea, the efficacy of oral contraceptives may be reduced and the use of an additional contraceptive method is recommended to prevent possible failure of oral contraception.

It is unlikely that hepatic impairment will affect prucalopride metabolism and exposure in man to a clinically relevant extent. No data are available in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment, and therefore a lower dose is recommended for patients with severe hepatic impairment (see Posology and Method of Administration).

The tablets contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption must not take this medicinal product.

Interactions with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

In vitro data indicate that prucalopride has a low interaction potential, and therapeutic concentrations of prucalopride are not expected to affect the CYP-mediated metabolism of co-medicated medicinal products. Although prucalopride may be a weak substrate for P-glycoprotein (P-gp), it is not an inhibitor of P-gp at clinically relevant concentrations.

Ketoconazole (200 mg b.i.d.), a potent inhibitor of CYP3A4 and of P-gp, increased the area under the curve (AUC) of prucalopride by approximately 40%. This effect is too small to be clinically relevant and is likely attributable to inhibition of P-gp mediated renal transport. Interactions of similar magnitude as observed with ketoconazole may also occur with other potent inhibitors of P-gp such as verapamil, cyclosporine A and quinidine. Prucalopride is likely also secreted via another renal transporter(s). Inhibition of all transporters involved in the active secretion of prucalopride (including P-gp) may theoretically increase the exposure by up to 75%.

Studies in healthy subjects showed that there were no clinically relevant effects of prucalopride on the pharmacokinetics of warfarin, digoxin, alcohol and paroxetine. A 30% increase in the plasma concentrations of erythromycin was found during prucalopride co-treatment. The mechanism for this interaction is not fully known, but the available data support that this is the consequence of the high intrinsic variability in erythromycin kinetics, rather than a direct effect of prucalopride.

Therapeutic doses of probenecid, cimetidine, erythromycin and paroxetine did not affect the pharmacokinetics of prucalopride.

RESOLOR™ should be used with caution in patients receiving concomitant drugs known to cause QTc prolongation.

Because of the mechanism of action, the use of atropine-like substances may reduce the 5-HT₄ receptor mediated effects of prucalopride.

Interactions with food have not been observed.

Pregnancy and Lactation

Use during Pregnancy

Experience with prucalopride during pregnancy is limited. Cases of spontaneous abortion have been observed during clinical studies, although, in the presence of other risk factors, the relationship to prucalopride is unknown. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/fetal development, parturition or postnatal development (see Preclinical Safety Data). RESOLOR™ is not recommended during pregnancy. Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with prucalopride.

Use during Lactation

Prucalopride is excreted in breast milk. However, at therapeutic doses of RESOLOR™ no effects on the breastfed newborns/infants are anticipated. In the absence of human data, it is not recommended to use RESOLOR™ during breast-feeding.

Fertility

Animal studies indicate that there is no effect on male or female fertility.

Effects on Ability to Drive and Use Machines

No studies on the effects of prucalopride on the ability to drive and use machines have been performed. RESOLOR™ has been associated with dizziness and fatigue particularly during the first day of treatment which may have an effect on driving and using machines (see Undesirable Effects).

Undesirable Effects

RESOLOR™ has been given orally to approximately 2700 patients with chronic constipation in controlled clinical studies. Of these patients, almost 1000 patients received RESOLOR™ at the recommended dose of 2 mg per day, while about 1300 patients were treated with 4 mg prucalopride daily. Total exposure in the clinical development plan exceeded 2600 patient years. The most frequently reported adverse reactions associated with RESOLOR™ therapy are headache and gastrointestinal symptoms (abdominal pain, nausea or diarrhea) occurring in approximately 20% of patients each. The adverse reactions occur predominantly at the start of therapy and usually disappear within a few days with continued treatment. Other adverse reactions have been reported occasionally. The majority of adverse events were mild to moderate in intensity.

The following adverse reactions were reported in controlled clinical studies at the recommended dose of 2 mg with frequencies corresponding to Very common ($\geq 1/10$), Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Uncommon ($> 1/1000$ to $< 1/100$), Rare ($> 1/10000$ to $< 1/1000$) and Very rare ($\leq 1/10000$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are calculated based on the placebo-controlled clinical study data.

Metabolism and nutrition disorders

Uncommon: anorexia

Nervous system disorders

Very common: headache

Common: dizziness

Uncommon: tremors

Cardiac disorders

Uncommon: palpitations

Gastrointestinal disorders

Very common: nausea, diarrhea, abdominal pain

Common: vomiting, dyspepsia, rectal haemorrhage, flatulence, abnormal bowel sounds

Renal and urinary disorders

Common: pollakiuria

General disorders and administration site conditions

Common: fatigue

Uncommon: fever, malaise

After the first day of treatment, the most common adverse reactions were reported in similar frequencies (incidence less than 1% different between prucalopride and placebo) during RESOLOR™ therapy as during placebo, with the exception of nausea and diarrhea that still occurred more frequently during RESOLOR™ therapy, but less pronounced (difference in incidence between prucalopride and placebo between 1 and 3%).

Palpitations were reported in 0.7% of the placebo patients, 1.0% of the 1 mg prucalopride patients, 0.7% of the 2 mg prucalopride patients and 1.9% of the 4 mg prucalopride patients. The majority of patients continued using prucalopride. As with any new symptom, patients should discuss the new onset of palpitations with their physician.

Overdose

In a study in healthy volunteers treatment with prucalopride was well tolerated when given in an up-titrating scheme up to 20 mg once daily (10 times the recommended therapeutic dose). An overdose may result in symptoms resulting from an exaggeration of the medicinal product's known pharmacodynamic effects and include headache, nausea and diarrhea. Specific treatment is not available for RESOLOR™ overdose. Should an overdose occur, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted, as required. Extensive fluid loss by diarrhea or vomiting may require correction of electrolyte disturbances.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs acting on serotonin receptors, ATC code: A03AE04.

Mechanism of action

Prucalopride is a dihydrobenzofurancarboxamide with enterokinetic activities. Prucalopride is a selective, high affinity serotonin (5-HT₄) receptor agonist, which is likely to explain its enterokinetic effects. *In vitro*, only at concentrations exceeding its 5-HT₄ receptor affinity by at least 150-fold, affinity for other receptors was detected. In rats prucalopride *in vivo* at doses above 5 mg/kg (at and above 30-70 times the clinical exposure) induced hyperprolactinaemia caused by an antagonistic action at the D2 receptor.

In dogs, prucalopride alters colonic motility patterns via serotonin 5-HT₄ receptor stimulation: it stimulates proximal colonic motility, enhances gastroduodenal motility and

accelerates delayed gastric emptying. Furthermore, giant migrating contractions are induced by prucalopride. These are equivalent to the colonic mass movements in humans, and provide the main propulsive force to defecation. In dogs, the effects observed in the gastrointestinal tract are sensitive to blockade with selective 5-HT₄ receptor antagonists illustrating that the observed effects are exerted via selective action on 5-HT₄ receptors.

Clinical experience

The efficacy of prucalopride was established in three multicentre, randomised, double-blind, 12-week placebo-controlled studies in subjects with chronic constipation (n=1279 on prucalopride, 1124 females, 155 males). The prucalopride doses studied in each of these three studies included 2 mg and 4 mg once daily. The primary efficacy endpoint was the proportion (%) of subjects that reached normalisation of bowel movements defined as an average of three or more spontaneous, complete bowel movements (SCBM) per week over the 12-week treatment period. Both doses were statistically superior (p<0.001) to placebo at the primary endpoint in each of the three studies, with no incremental benefit of the 4 mg over the 2 mg dose. The proportion of patients treated with the recommended dose of 2 mg prucalopride that reached an average of ≥ 3 SCBM per week was 27.8% (week 4) and 23.6% (week 12), versus 10.5% (week 4) and 11.3% (week 12) on placebo. A clinically meaningful improvement of ≥ 1 SCBM per week, the most important secondary efficacy endpoint, was achieved in 48.1% (week 4) and 43.1% (week 12) of patients treated with 2 mg prucalopride versus 23.4% (week 4) and 24.6% (week 12) of placebo patients.

In all three studies, treatment with prucalopride also resulted in significant improvements in a validated and disease specific set of symptom measures (PAC SYM), including abdominal, stool and rectal symptoms, determined at week 4 and week 12. A significant benefit on a number of Quality of Life measures, such as degree of satisfaction with treatment and with bowel habits, physical and psychosocial discomfort and worries and concerns, was also observed at both the 4- and 12-week assessment time points.

Prucalopride has been shown not to cause rebound phenomena, nor to induce dependency.

A thorough QT study was performed to evaluate the effects of prucalopride on the QT interval at therapeutic (2 mg) and suprathreshold doses (10 mg) and compared with the effects of placebo and a positive control. This study did not show significant differences between prucalopride and placebo at either dose, based on mean QT measurements and outlier analysis. This confirmed the results of two placebo controlled QT studies. In double-blind clinical studies, the incidence of QT-related adverse events and ventricular arrhythmias was low and comparable to placebo.

Data from open label studies up to 2.6 years offer some evidence for longer-term safety and efficacy; however, no placebo controlled efficacy data for treatments longer than 12 weeks duration are available.

Pharmacokinetic Properties

Absorption

Prucalopride is rapidly absorbed; after a single oral dose of 2 mg C_{max} was attained in 2-3 hours. The absolute oral bioavailability is >90%. Concomitant intake of food does not influence the oral bioavailability of prucalopride.

Distribution

Prucalopride is extensively distributed, and has a steady-state volume of distribution (V_{d_{ss}}) of 567 litre. The plasma protein binding of prucalopride is about 30%.

Metabolism

Metabolism is not the major route of elimination of prucalopride. *In vitro*, human liver metabolism is very slow and only minor amounts of metabolites are found. In an oral dose study with radiolabelled prucalopride in man, small amounts of eight metabolites were recovered in urine and faeces. The major metabolite (R107504, formed by O-demethylation and oxidation of the resulting alcohol function to a carboxylic acid) accounted for less than 4% of the dose. Unchanged active substance made up about 85% of the total radioactivity in plasma and only R107504 was a minor plasma metabolite.

Elimination

A large fraction of the active substance is excreted unchanged (about 60% of the administered dose in urine and at least 6% in faeces). Renal excretion of unchanged prucalopride involves both passive filtration and active secretion. The plasma clearance of prucalopride averages 317 ml/min. Its terminal half-life is about one day. Steady-state is reached within three to four days. On once daily treatment with 2 mg prucalopride steady-state plasma concentrations fluctuate between trough and peak values of 2.5 and 7 ng/ml, respectively. The accumulation ratio after once daily dosing ranged from 1.9 to 2.3. The pharmacokinetics of prucalopride is dose-proportional within and beyond the therapeutic range (tested up to 20 mg). Prucalopride o.d. displays time-independent kinetics during prolonged treatment.

Special populations

Population pharmacokinetics

A population pharmacokinetic analysis showed that the apparent total clearance of prucalopride was correlated with creatinine clearance, but that age, body weight, sex or race had no influence.

Elderly

After once daily dosing of 1 mg, peak plasma concentrations and AUC of prucalopride in elderly subjects were 26% to 28% higher than in young adults. This effect can be attributed to a diminished renal function in elderly.

Renal impairment

Compared to subjects with normal renal function, plasma concentrations of prucalopride after a single 2 mg dose were on average 25% and 51% higher in subjects with mild (Cl_{CR} 50-79 ml/min) and moderate (Cl_{CR} 25-49 ml/min) renal impairment, respectively. In subjects with severe renal impairment ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), plasma concentrations were 2.3 times the levels in healthy subjects (see Posology and Method of Administration and Special Warnings and Special Precautions for Use).

Hepatic impairment

Non-renal elimination contributes to about 35% of total elimination, and hepatic impairment is unlikely to affect the pharmacokinetics of prucalopride to a clinically relevant extent (see Posology and Method of Administration and Special Warnings and Special Precautions for Use).

Pediatric population

After a single oral dose of 0.03 mg/kg in pediatric patients aged between 4 and 12 years, C_{max} of prucalopride was comparable to the C_{max} in adults after a single 2 mg dose, while unbound AUC was 30-40% lower than after 2 mg in adults. Unbound exposure was similar over the whole age-range (4-12 years). The average terminal half-life in the pediatric subjects was about 19 hours (range 11.6 to 26.8 hours) (see Posology and Method of Administration).

Preclinical Safety Data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction and development. An extended series of safety pharmacology studies with special emphasis on cardiovascular parameters showed no relevant changes in haemodynamic and ECG derived parameters (QTc) with the exception of a modest increase in heart rate and blood pressure observed in anaesthetized pigs after intravenous administration, and an increase in blood pressure in conscious dogs after bolus intravenous administration, which was not observed either in anaesthetized dogs or after oral administration in dogs reaching similar plasma levels.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Coating

Hypromellose (E464)
Lactose monohydrate
Triacetin
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3000
Iron oxide red (E172)*
Iron oxide yellow (E172)*
FD&C blue no. 2 aluminium lake (E132)*
* 2 mg

Incompatibilities

None.

Shelf Life

Observe expiry date on the outer pack.

Special Precautions for Storage

Do not store above 30°C. Protect from moisture.

Keep out of reach of children.

Nature and Contents of Container

Aluminium/aluminium perforated unit dose blisters containing 7 tablets. Each pack contains 28 film-coated tablets.

Instructions for Use and Handling and Disposal

No special requirements.

MANUFACTURED BY

See outer carton.

DATE OF REVISION OF THE TEXT

April 2010

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RESOLOR™ Comprimidos recubiertos con película

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene:

- 1 mg de prucaloprida (equivalente a 1.321 mg de succinato de prucaloprida).
- 2 mg de prucaloprida (equivalente a 2.642 mg de succinato de prucaloprida).

Los excipientes figuran en la 'Lista de Excipientes'.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

- 1 mg: comprimidos de forma biconvexos de color blanco a blanquecino, redondos, marcados con "PRU 1" en una de las caras.
- 2 mg: comprimidos de forma biconvexos, de color rosa, redondos, marcados con "PRU 2" en una de las caras.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

RESOLOR™ está indicado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado.

Posología y forma de administración

Posología

Adultos

2 mg una vez al día.

Ancianos (> 65 años)

Comenzar con 1 mg una vez al día (ver Propiedades farmacocinéticas); en caso necesario, la dosis puede aumentarse a 2 mg una vez al día.

Niños y adolescentes

No se recomienda la administración de RESOLOR™ en niños y adolescentes menores de 18 años hasta que se disponga de nuevos datos. En la sección Propiedades farmacocinéticas se describen los datos actualmente disponibles.

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis en pacientes con insuficiencia renal grave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) es de 1 mg una vez al día (ver secciones Contraindicaciones y Propiedades farmacocinéticas). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) es de 1 mg una vez al día (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Debido al mecanismo de acción específico de prucaloprida (estimulación de la motilidad propulsora) no se espera que dosis diarias superiores a 2 mg proporcionen una mayor eficacia.

En caso de que la administración única diaria de prucaloprida no sea eficaz después de 4 semanas de tratamiento, se debería volver a examinar al paciente y volver a considerar el beneficio del tratamiento.

La eficacia de prucaloprida ha sido establecida en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta tres meses de duración. En caso de tratamiento prolongado se debe reevaluar el beneficio de tratamiento a intervalos regulares.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos de RESOLOR™ son para uso oral y pueden administrarse con o sin alimentos, a cualquier hora del día.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal que requiera diálisis.
- Perforación u obstrucción intestinal debida a trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, ileo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarecto/megacolon tóxico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

La excreción renal es la vía principal de eliminación de prucaloprida (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal grave (ver sección Posología y forma de administración).

No se han evaluado pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (p ej., enfermedad hepática, cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos). RESOLOR™ debe prescribirse con precaución en pacientes con dichas patologías. En concreto, RESOLOR™ debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

En caso de diarrea grave, la eficacia de los anticonceptivos orales podría verse disminuida, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir posibles fracasos del anticonceptivo oral.

No es probable que la insuficiencia hepática pueda afectar al metabolismo y la exposición de prucaloprida en humanos de forma clínicamente relevante. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, y por tanto, se recomienda una dosis más baja en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección Posología y forma de administración).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos *In vitro* indican que prucaloprida presenta un bajo potencial de interacción, y no se espera que las concentraciones terapéuticas del fármaco afecten el metabolismo mediado por CYP de otros medicamentos administrados conjuntamente. Aunque prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes.

Ketoconazol (200 mg 2/día), un potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó el área bajo la curva (AUC) de prucaloprida en aproximadamente un 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante y se podría atribuir a la inhibición del transporte renal mediado por P-gp. Interacciones de magnitud similar a las observadas con ketoconazol también pueden ocurrir con otros inhibidores potentes de la P-gp tales como verapamilo, ciclosporina A y quinidina. Es probable que prucaloprida también se excreta a través de otro(s) transportador renal. La inhibición de todos los transportadores involucrados en la secreción activa de prucaloprida (incluyendo P-gp) podría aumentar teóricamente la exposición de ésta hasta un 75%.

Los estudios en voluntarios sanos mostraron que prucaloprida no afectó de forma clínicamente relevante la farmacocinética de warfarina, digoxina, alcohol y paroxetina. Se observó un aumento del 30% en las concentraciones plasmáticas de eritromicina durante el tratamiento concomitante con prucaloprida. El mecanismo de esta interacción no es del todo conocido, pero los datos disponibles sugieren que es consecuencia de la elevada variabilidad intrínseca en la cinética de eritromicina, más que de un efecto directo de la prucaloprida.

La administración de dosis terapéuticas de probenecid, cimetidina, eritromicina y paroxetina no afectaron la farmacocinética de prucaloprida.

RESOLOR™ debería utilizarse con precaución en pacientes que reciben fármacos concomitantes que se sabe producen prolongación del intervalo QTc.

Debido a su mecanismo de acción, la utilización de sustancias similares a la atropina podría reducir los efectos de prucaloprida mediados por el receptor de 5-HT₄.

No se han observado interacciones con alimentos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia con prucaloprida durante el embarazo es limitada. En los ensayos clínicos se han observado casos de aborto espontáneo, aunque se desconoce la relación de causalidad con prucaloprida en presencia de otros factores de riesgo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos e indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se recomienda la utilización de RESOLOR™ durante el embarazo. Las mujeres con potencial de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con prucaloprida.

Uso durante la lactancia

Prucaloprida se excreta en la leche materna. No obstante, no se anticipan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de RESOLOR™. Al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de RESOLOR™ durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales indican que no hay efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de prucaloprida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. RESOLOR™ ha sido asociado con mareo y fatiga especialmente durante el primer día de tratamiento lo cual podría afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección Reacciones adversas).

Reacciones adversas

RESOLOR™ ha sido administrado por vía oral en ensayos clínicos controlados a aproximadamente 2700 pacientes con estreñimiento crónico. De estos pacientes, casi 1000 pacientes recibieron RESOLOR™ a las dosis recomendada de 2 mg al día, mientras que aproximadamente 1300 pacientes fueron tratados con 4 mg de prucaloprida diarias. La exposición total en el plan de desarrollo clínico excedió 2600 pacientes año. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al tratamiento con RESOLOR™ son cefalea y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas o diarrea) ocurriendo cada una de ellas en aproximadamente un 20% de los pacientes. Las reacciones adversas ocurren

principalmente al inicio de la terapia y suelen desaparecer al cabo de unos pocos días sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se han descrito ocasionalmente otras reacciones adversas. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

En los ensayos clínicos controlados se han notificado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas de 2 mg. Las frecuencias corresponden a Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y Muy raras ($< 1/10000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se han calculado en base a los datos de los estudios clínicos controlados con placebo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: mareo

Raras: temblor

Trastornos cardiacos

Raras: palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, diarrea, dolor abdominal

Frecuentes: vómitos, dispepsia, hemorragia rectal, flatulencia, ruidos intestinales anormales

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: polaquiuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga

Raras: fiebre, malestar

Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con RESOLORTM fueron similares (diferencia en la incidencia entre prucaloprida y placebo inferior al 1%) a las observadas con placebo, a excepción de las náuseas y diarrea que ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con RESOLORTM aunque menos pronunciadas (diferencia en la incidencia entre prucaloprida y placebo entre 1 y 3%).

Se describieron palpitaciones en el 0,7% de los pacientes con placebo, en el 1,0% de los pacientes que recibieron 1 mg de prucaloprida, 0,7% en los pacientes que recibieron 2 mg de prucaloprida y en el 1,9% de los pacientes que recibieron 4 mg. La mayoría de los pacientes continuó utilizando prucaloprida. Al igual que ocurre con cualquier nuevo síntoma, los pacientes deberían informar al médico si aparecen palpitaciones.

Sobredosis

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el tratamiento con prucaloprida fue bien tolerado cuando se administró a una pauta creciente de hasta 20 mg una vez al día (10 veces la dosis terapéutica recomendada). La sobredosis puede producir síntomas derivados de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos del medicamento e incluyen cefalea, náuseas y diarrea. No se dispone de tratamiento específico para la sobredosis con RESOLORTM. En caso de sobredosis, administrar tratamiento sintomático y medidas de apoyo. La pérdida extensa de líquidos ocasionada por diarrea o vómitos podría requerir la corrección de anomalías electrolíticas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos que actúan sobre los receptores de serotonina, Código ATC: A03AE04.

Mecanismo de acción

Prucaloprida es una dihidro bezofuran carboxamida con actividades enteroquinéticas. Prucaloprida es un agonista del receptor de serotonina (5-HT₄) de alta afinidad, lo cual puede explicar sus efectos enterocinéticos. *In vitro*, se ha detectado afinidad por otros receptores solo a concentraciones al menos 150 veces superiores a las concentraciones que exceden su afinidad por el receptor 5-HT₄. En ratas, prucaloprida administrada *in vivo* a dosis superiores a 5 mg/kg (igual o superior a 30-70 veces la exposición clínica) indujo hiperprolactinemia causada por una acción antagonista a nivel del receptor D2.

En perros, prucaloprida altera los patrones de motilidad del colon a través de la estimulación del receptor de serotonina 5-HT₄: estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el retraso en el vaciado gástrico. Además, prucaloprida induce contracciones peristálticas gigantes. Estas equivalen a movimientos de masa colónica en el humano y proporcionan la fuerza propulsora principal para la defecación. En perros, los efectos observados en el tracto digestivo son sensibles al bloqueo con antagonistas selectivos del receptor 5-HT₄ poniendo de manifiesto que los efectos observados se ejercen por medio de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT₄.

Experiencia clínica

La eficacia de prucaloprida se ha establecido en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración en sujetos con estreñimiento crónico (n=1279 con prucaloprida, 1124 mujeres, 155 hombres). Las dosis de prucaloprida estudiadas en cada uno de estos tres estudios fueron de 2 mg y 4 mg una vez al día. La variable principal de valoración fue el porcentaje (%) de sujetos que alcanzaron la normalización de los movimientos intestinales definida como promedio de tres o más movimientos intestinales completos y espontáneos (SCBM) por semana durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Ambas dosis fueron estadísticamente superiores (p<0,001) al placebo en la variable primaria en cada uno de los tres estudios, sin aumentar el beneficio con la dosis de 4 mg con respecto a la dosis de 2 mg. El porcentaje de pacientes tratados con la dosis recomendada de 2 mg de prucaloprida que alcanzaron un promedio de ≥ 3 SCBM por semana fue del 27,8% (semana 4) y 23,6% (semana 12), frente al 10,5% (semana 4) y 11,3% (semana 12) con el placebo. Una mejoría clínicamente significativa de ≥ 1 SCBM por semana, el parámetro de eficacia secundaria más importante, se alcanzó en el 48,1% (semana 4) y 43,1% (semana 12) de los pacientes tratados con 2 mg de prucaloprida frente al 23,4% (semana 4) y 24,6% (semana 12) de los pacientes tratados con placebo.

En los tres estudios, el tratamiento con prucaloprida también produjo mejoría significativa en un conjunto validado y específico por enfermedad de medición de síntomas (PAC SYM), incluyendo síntomas abdominales, síntomas rectales y síntomas relacionados con las deposiciones, que fueron determinados en la semana 4 y la semana 12. También se observó un beneficio significativo en una serie de medidas de calidad de vida, tales como el grado de satisfacción con el tratamiento y con los hábitos intestinales, molestias físicas y psicosociales así como problemas y preocupaciones, en las evaluaciones realizadas en la semana 4 y en la semana 12

Se demostró que prucaloprida no produce fenómenos de rebote, ni induce dependencia.

Se ha realizado un estudio exhaustivo sobre el QT para evaluar los efectos de prucaloprida en dicho segmento a dosis terapéuticas (2 mg) y supraterapéuticas (10 mg) y se comparó con los

efectos de placebo y un control positivo. Este estudio no mostró diferencias significativas entre prucaloprida y placebo en ninguna de las dosis, basado en las mediciones medias del QT y en un análisis de los valores extremos, confirmando los resultados de dos estudios controlados con placebo sobre el QT. En los ensayos clínicos doble ciego, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el QT y de arritmias ventriculares fue baja y similar a la observada con placebo.

Los datos de los estudios abiertos hasta 2,6 años ofrecen alguna evidencia de eficacia y seguridad a largo plazo; no obstante, no se dispone de datos de eficacia proveniente de estudios controlados con placebo para tratamientos de duración superior a las 12 semanas.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Prucaloprida se absorbe rápidamente; después de una dosis única oral de 2 mg, la C_{max} fue alcanzada en 2-3 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es $> 90\%$. La ingesta concomitante de alimentos no afecta la biodisponibilidad oral de prucaloprida.

Distribución

Prucaloprida se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución una vez alcanzado el estado estacionario ($V_{d_{ss}}$) de 567 litros. La unión a proteínas plasmáticas de prucaloprida es de aproximadamente un 30%.

Metabolismo

El metabolismo no es la vía principal de eliminación de prucaloprida. *In vitro*, el metabolismo hepático en humanos es muy lento, encontrándose solo pequeñas cantidades de metabolitos. En un estudio realizado en el hombre de dosis orales con prucaloprida marcada, se recuperaron pequeñas cantidades de ocho metabolitos en orina y heces. El metabolito principal (R107504, formado por O-demetilación y oxidación de la función alcohólica resultante a ácido carboxílico) supuso menos del 4% de la dosis. El principio activo inalterado supuso un 85% de la radiactividad total en plasma y solo el R107504 fue un metabolito plasmático menor.

Eliminación

Una gran proporción del fármaco activo es excretado de forma inalterada (aproximadamente el 60% de la dosis administrada en orina y al menos el 6% en heces). La excreción renal de prucaloprida inalterada se debe tanto a filtración pasiva como a secreción activa. El aclaramiento promedio de prucaloprida es de 317 ml/min. Su semivida terminal es de aproximadamente un día. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días. Con el tratamiento diario de 2 mg de prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre 2,5 ng/ml y 7 ng/ml, para los valores valle y pico, respectivamente. La proporción de acumulación después de la dosificación única diaria varió de 1,9 a 2,3. La farmacocinética de prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y más allá del rango terapéutico (estudiado hasta 20 mg). Prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado.

Poblaciones especiales

Farmacocinética poblacional

Un análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento total aparente de prucaloprida se correlacionaba con el aclaramiento de creatinina, sin que se viera afectado por la edad, el peso corporal, el género o la raza.

Ancianos

Tras la administración de una dosis única diaria de 1 mg, las concentraciones plasmáticas pico y el AUC de prucaloprida en sujetos ancianos fueron un 26% y un 28% más elevadas que en los adultos jóvenes. Este efecto puede ser atribuido a una menor función renal en el anciano.

Insuficiencia renal

En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron de media un 25% y un 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve (Cl_{CR} 50-79 ml/min) y moderada (Cl_{CR} 25-49 ml/min), respectivamente. En los sujetos con insuficiencia renal grave ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2,3 veces superiores a las concentraciones en los adultos sanos (ver sección Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia hepática

La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total, siendo improbable que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de prucaloprida de forma clínicamente significativa (ver sección Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

Después de una dosis oral única de 0,03 mg/kg en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 4 y los 12 años, la C_{max} de prucaloprida fue similar a la de los adultos después de una dosis única de 2 mg, mientras que la AUC no ligada fue un 30-40% menor que después de administrar la misma dosis en adultos. La exposición no ligada fue similar a lo largo de todo el rango de edad (4-12 años). La semivida terminal promedio en la población pediátrica fue de aproximadamente 19 horas (rango 11,6 a 26,8 horas) (ver sección Posología y forma de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Series extensas de estudios de farmacología sobre seguridad con especial énfasis en los parámetros cardiovasculares no mostraron cambios relevantes en los parámetros hemodinámicos ni en los parámetros derivados del ECG (QTc) a excepción de un aumento moderado de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observados tras la administración intravenosa en cerdos anestesiados, así como un aumento de la presión arterial tras la administración de un bolo intravenoso en perros conscientes, que no se observó ni en perros anestesiados ni tras la administración oral en perros que alcanzaron cifras plasmáticas similares.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Dióxido de silicón coloidal
Estearato de magnesio

Cubierta

Hipromelosa (E464)
Lactosa monohidrato
Triacetina
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3000
Óxido de hierro rojo (E172)*
Óxido de hierro amarillo (E172)*
Carmín de índigo de aluminio (E132)*

* 2 mg

Incompatibilidades

No procede.

Período de validez

Vigile la fecha de caducidad señalada en el envase externo.

Precauciones especial de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Naturaleza y contenido del envase

Blisters unidos perforados de Aluminio/aluminio de 7 comprimidos. Cada paquete contiene 28 comprimidos recubiertos con película.

Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Ninguna especial.

FABRICADO POR

Ver embalaje exterior.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2010

NOM DU MÉDICAMENT

RESOLOR™ Comprimés pelliculés

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

- 1 mg de prucalopride (équivalent à 1,321 mg de succinate de prucalopride)
- 2 mg de prucalopride (équivalent à 2,642 mg de succinate de prucalopride)

Pour les excipients, voir 'Liste des excipients'.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

- 1 mg : comprimés blanc à blanc cassés, ronds, biconvexes, portant l'inscription « PRU 1 » sur un côté
- 2 mg : comprimés roses, ronds, biconvexes, portant l'inscription « PRU 2 » sur un côté.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

RESOLOR™ est indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les femmes pour lesquelles les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

2 mg une fois par jour.

Personnes âgées (> 65 ans)

Commencer le traitement par 1 mg une fois par jour (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques) ; si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à 2 mg une fois par jour.

Enfants et adolescents

RESOLOR™ n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique Propriétés pharmacocinétiques.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

La dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) est de 1 mg une fois par jour (voir rubriques Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique

La dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) est de 1 mg une fois par jour (voir rubriques Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée.

En raison du mode d'action spécifique du prucalopride (stimulation de la motilité propulsive), il n'est pas attendu que la prise d'une dose supérieure à la dose quotidienne de 2 mg améliore l'efficacité du produit.

Si la prise quotidienne d'une dose de prucalopride n'est pas efficace au bout de 4 semaines de traitement, le patient doit être à nouveau examiné et l'intérêt de la poursuite du traitement doit être étudié.

L'efficacité du prucalopride a été démontrée lors d'études en double aveugle, contrôlées contre placebo, sur des périodes allant jusqu'à 3 mois. En cas de traitement prolongé, l'intérêt du traitement doit être reconsidéré à intervalles réguliers.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés RESOLOR™ sont destinés à être pris par voie orale et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas, à n'importe quel moment de la journée.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse.
- Perforation ou obstruction intestinale due à un trouble structurel ou fonctionnel de la paroi de l'intestin, à un iléus obstructif, à des maladies inflammatoires sévères du tractus intestinal, telles que la maladie de Crohn, à une rectocolite hémorragique et à un mégacôlon/mégarectum toxique.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du prucalopride (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques). Une dose de 1 mg est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Les patients souffrant d'une maladie concomitante sévère et cliniquement instable (par exemple, une maladie hépatique, cardiovasculaire ou pulmonaire, des affections neurologiques ou psychiatriques, un cancer ou le SIDA, ainsi que d'autres affections endocriniennes) n'ont pas été étudiés. La prudence doit être de rigueur lorsque RESOLOR™ est prescrit aux patients souffrant de ce type de maladies. RESOLOR™ doit notamment être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'arythmies ou de maladie cardiovasculaire ischémique.

En cas de diarrhée sévère, l'efficacité des contraceptifs oraux peut diminuer et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée, afin de compenser tout échec de la contraception orale.

Il est peu probable qu'une insuffisance hépatique affecte, de façon cliniquement significative, le métabolisme du prucalopride et l'exposition à ce produit chez l'homme. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Une dose plus faible est donc recommandée pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les données obtenues *in vitro* indiquent que le prucalopride possède un faible potentiel d'interaction et les concentrations thérapeutiques de prucalopride ne devraient pas affecter le métabolisme médié par le cytochrome P450 des médicaments utilisés en parallèle. Bien que le prucalopride puisse être un substrat faible pour la glycoprotéine P (P-gp), il n'est pas un inhibiteur de la P-gp à des concentrations cliniquement significatives.

Le kétoconazole (200 mg 2 fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) du prucalopride d'environ 40 %. Cet effet est trop limité pour être cliniquement significatif et il peut vraisemblablement être attribué à l'inhibition du transport rénal médié par la P-gp. Les interactions d'importances similaires, comme celles observées avec le kétoconazole, peuvent également se produire avec d'autres

inhibiteurs puissants de la P-gp, tels que le vérapamil, la cyclosporine A et la quinidine. Il est probable que le prucalopride soit également sécrété via d'autres transporteurs rénaux. L'inhibition de l'ensemble des transporteurs impliqués dans la sécrétion active du prucalopride (y compris la P-gp) peut en théorie augmenter l'exposition jusqu'à 75 %.

Les études menées sur des sujets sains ont montré que le prucalopride n'avait aucun effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de la warfarine, de la digoxine, de l'alcool et de la paroxétine. Une augmentation de 30 % des concentrations plasmatiques d'érythromycine a été observée lors d'un co-traitement par prucalopride. Le mécanisme de cette interaction n'est pas entièrement connu, mais les données disponibles soutiennent l'hypothèse selon laquelle il s'agit de la conséquence de la forte variabilité intrinsèque des propriétés cinétiques de l'érythromycine, plutôt qu'un effet direct du prucalopride.

Les doses thérapeutiques de probénécide, de cimétidine, d'érythromycine et de paroxétine n'ont pas affecté les propriétés pharmacocinétiques du prucalopride.

RESOLORTM doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant en parallèle des médicaments connus pour provoquer une prolongation de l'intervalle QTc.

En raison du mécanisme d'action, l'utilisation de substances apparentées à l'atropine peuvent réduire les effets du prucalopride sur les récepteurs 5-HT₄.

Aucune interaction avec des aliments n'a été observée.

Grossesse et allaitement

Utilisation pendant la grossesse

L'expérience des traitements par prucalopride au cours de la grossesse est limitée. Des cas d'avortements spontanés ont été observés au cours d'études cliniques bien que, en présence d'autres facteurs de risque, la relation avec le prucalopride soit inconnue. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique Données de sécurité précliniques). RESOLORTM n'est pas recommandé au cours de la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles sont traitées par prucalopride.

Utilisation pendant l'allaitement

Le prucalopride est excrété dans le lait maternel. Toutefois, à des doses thérapeutiques de RESOLORTM, aucun effet n'est anticipé sur les nouveau-nés/nourrissons allaités. En l'absence de données chez l'homme, l'utilisation de RESOLORTM pendant l'allaitement n'est pas recommandé.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés pour le prucalopride. RESOLORTM a été associé à la survenue de vertiges et de fatigue, notamment le premier jour du traitement, pouvant avoir un impact sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique Effets indésirables).

Effets indésirables

RESOLORTM a été administré par voie orale à environ 2700 patients souffrant de constipation chronique au cours d'études cliniques contrôlées. Parmi ces patients, pratiquement 1000 patients ont reçu RESOLORTM à la dose recommandée de 2 mg par jour, tandis

qu'environ 1300 patients ont été traités avec 4 mg de prucalopride par jour. L'exposition totale dans le plan de développement clinique dépassait les 2600 patients par an. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement par RESOLORTM sont les maux de tête et les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées ou diarrhée) et surviennent chacun chez environ 20 % des patients. Les effets secondaires apparaissent principalement au début du traitement et disparaissent généralement au bout de quelques jours de traitement continu. D'autres effets secondaires ont été rapportés de façon occasionnelle. La majorité des effets secondaires était d'intensité légère à modérée.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors d'études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 2 mg, aux fréquences suivantes : Très fréquents ($\geq 1/10$), Fréquents ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Peu fréquents ($> 1/1000$ to $< 1/100$), Rares ($> 1/10000$ to $< 1/1000$) et Très rares ($\leq 1/10000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont calculées sur la base des données provenant de l'essai clinique contrôlé contre placebo.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : anorexie

Affections du système nerveux

Très fréquents : maux de tête

Fréquents : vertiges

Peu fréquents : tremblements

Affections cardiaques

Peu fréquents : palpitations

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : nausées, diarrhée, douleurs abdominales

Fréquents : vomissements, dyspepsie, rectorragie, flatulences, bruits intestinaux anormaux

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents : pollakiurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : fatigue

Peu fréquents : fièvre, malaise

Après le premier jour de traitement, les effets indésirables les plus fréquents ont été rapportés à des fréquences similaires (incidence inférieure à une différence de 1 % entre le prucalopride et le placebo) au cours d'un traitement par RESOLORTM comme au cours d'un traitement par placebo, à l'exception des nausées et de la diarrhée qui survenaient plus fréquemment au cours du traitement par RESOLORTM, mais de façon moins prononcée (la différence d'incidence entre le prucalopride et le placebo se situait entre 1 et 3 %).

Les palpitations ont été rapportées chez 0,7 % des patients recevant le placebo, chez 1,0 % des patients recevant 1 mg de prucalopride, chez 0,7 % des patients recevant 2 mg de prucalopride et chez 1,9 % des patients recevant 4 mg de prucalopride. La majorité des patients a continué à utiliser le prucalopride. Comme pour tout nouveau symptôme, les patients doivent discuter de l'apparition de palpitations avec leur médecin.

Surdosage

Dans une étude portant sur des volontaires sains, le traitement par prucalopride était bien toléré lorsqu'il était administré selon un schéma de titration élevé, jusqu'à 20 mg par jour (10 fois la dose thérapeutique recommandée). Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du médicament et se

traduire par des maux de tête, des nausées et une diarrhée. Aucun traitement spécifique n'est disponible en cas de surdosage de RESOLOR™. En cas de surdosage, le patient doit être traité pour les symptômes qu'il présente et des mesures de soutien doivent être mises en place, si nécessaire. Des pertes importantes de liquides dues à la diarrhée et aux vomissements peuvent nécessiter la correction des troubles électrolytiques.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments agissant sur les récepteurs de la sérotonine, code ATC : A03AE04.

Mécanisme d'action

Le prucalopride est un dihydrobenzofurane-carboxamide possédant des activités entérokinétiques. Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT₄) et à forte affinité, ce qui est susceptible d'expliquer ses effets entérokinétiques. *In vitro*, une affinité pour d'autres récepteurs n'a été détectée qu'à des concentrations supérieures à au moins 150 fois son affinité pour les récepteurs 5-HT₄. Chez le rat, le prucalopride étudié *in vivo* à des doses supérieures à 5 mg/kg (à l'exposition clinique et 30 à 70 fois plus que l'exposition clinique) a induit une hyperprolactinémie provoquée par une action antagoniste au niveau du récepteur D2.

Chez le chien, le prucalopride altère les schémas de motilité du côlon via la stimulation des récepteurs 5-HT₄ de la sérotonine : il stimule la motilité du côlon proximal, favorise la motilité gastroduodénale et accélère la vidange gastrique retardée. En outre, des contractions migratoires géantes sont induites par le prucalopride. Elles sont équivalentes aux mouvements de masse du côlon chez l'homme, et représentent la principale force de propulsion dans le processus de défécation. Chez le chien, les effets observés au niveau du tractus gastro-intestinal sont sensibles au blocage par des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₄ montrant ainsi que les effets observés sont exercés, par une action sélective, sur les récepteurs 5-HT₄.

Expérience clinique

L'efficacité du prucalopride a été établie au cours de trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines, portant sur des sujets souffrant de constipation chronique (n=1279 sous prucalopride, 1124 femmes, 155 hommes). Les doses de prucalopride étudiées dans chacune de ces trois études étaient de 2 mg et de 4 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion (%) de sujets atteignant une normalisation de leurs selles, définie comme une moyenne de trois selles complètes spontanées ou plus par semaine, sur la période de traitement de 12 semaines. Les deux doses étaient statistiquement supérieures (p<0,001) au placebo au niveau du critère d'évaluation principal dans chacune des trois études, sans qu'un avantage incrémentiel de la dose de 4 mg ne soit observé par rapport à la dose de 2 mg. La proportion des patients traités avec la dose recommandée de 2 mg de prucalopride et ayant atteint une moyenne de ≥ 3 selles complètes spontanées par semaine était de 27,8 % (semaine 4) et de 23,6 % (semaine 12), contre 10,5 % (semaine 4) et 11,3 % (semaine 12) pour les patients sous placebo. Une amélioration cliniquement significative de ≥ 1 selle complète spontanée par semaine, le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité le plus important, a été atteint chez 48,1 % (semaine 4) et chez 43,1 % (semaine 12) des patients traités avec 2 mg de prucalopride contre 23,4 % (semaine 4) et 24,6 % (semaine 12) des patients sous placebo.

Dans les trois études, le traitement par prucalopride a également entraîné des améliorations significatives au niveau d'un ensemble de symptômes, évalués grâce à un instrument spécifique à la maladie et validé (PAC SYM), tels que des symptômes abdominaux, rectaux et liés aux selles, évalués semaine 4 et semaine 12. Lors des évaluations faites semaine 4 et semaine 12, un bénéfice significatif du traitement a également été observé sur un certain nombre de points relatifs à la Qualité de Vie, tels que le degré de satisfaction par rapport au traitement et aux selles, l'inconfort physique et psycho-social, ainsi que les peurs et les inquiétudes.

Il a été montré que le prucalopride n'entraînait pas d'effet rebond et n'induisait pas de dépendance.

Une étude QT approfondie a été menée afin d'évaluer les effets du prucalopride sur l'intervalle QT à des doses thérapeutiques (2 mg) et supra-thérapeutiques (10 mg) et de les comparer aux effets observés avec un placebo et un groupe de contrôle positif. Cette étude n'a pas montré de différences significatives entre le prucalopride et le placebo à l'une de ces deux doses, si l'on se base sur les mesures moyennes de l'intervalle QT et l'analyse des observations aberrantes. Cette étude a confirmé les résultats de deux études QT contrôlées contre placebo. Dans des études cliniques en double aveugle, l'incidence des effets indésirables liés à l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires était faible et comparable à celle observée avec le placebo.

Les données provenant d'études ouvertes ayant duré jusqu'à 2,6 ans offrent certaines preuves de la sécurité et de l'efficacité du produit sur le plus long terme. Toutefois, aucune donnée relative à l'efficacité et contrôlée contre placebo n'est disponible pour les traitements de plus de 12 semaines.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le prucalopride est rapidement absorbé ; après une dose unique de 2 mg administrée par voie orale, la C_{max} a été atteinte en 2-3 heures. La biodisponibilité orale absolue est $> 90 \%$. La prise concomitante d'aliments ne modifie pas la biodisponibilité orale du prucalopride.

Distribution

Le prucalopride est largement distribué, et possède un volume de distribution en plateau ($V_{d_{ss}}$) de 567 litres. Le taux de fixation protéique dans le plasma du prucalopride est d'environ 30 %.

Métabolisme

Le métabolisme n'est pas la voie principale d'élimination du prucalopride. *In vitro*, le métabolisme du foie humain est très lent et seules de faibles quantités de métabolites sont observées. Lors d'une étude portant sur l'administration orale d'une dose de prucalopride marqué chez l'homme, de petites quantités de huit métabolites ont été retrouvées dans l'urine et les selles. Le principal métabolite (R107504, formé par O-déméthylation et oxydation de la fonction alcool résultante en acide carboxylique) représentait moins de 4 % de la dose. La substance active non modifiée représentait environ 85 % de la radioactivité totale dans le plasma et seul le R107504 était un métabolite plasmatique mineur.

Élimination

Une fraction importante de la substance active est excrétée sous sa forme initiale (environ 60 % de la dose administrée dans l'urine et au moins 6 % dans les selles). L'excrétion rénale de prucalopride non modifié implique les phénomènes de filtration passive et de sécrétion

active. La clairance plasmatique du prucalopride atteint en moyenne 317 ml/min. Sa demi-vie terminale est d'environ un jour. Le steady-state est atteint au bout de trois à quatre jours. Avec un traitement comprenant une dose de 2 mg de prucalopride administrée une fois par jour, les concentrations plasmatiques au steady-state variaient entre des valeurs minimales et maximales de 2,5 et 7 ng/ml, respectivement. Le ratio d'accumulation après une dose quotidienne allait de 1,9 à 2,3. Les propriétés pharmacocinétiques du prucalopride sont proportionnelles à la dose à l'intérieur et au-delà de la gamme de doses thérapeutiques (testées jusqu'à 20 mg). Le prucalopride pris une fois par jour présente une cinétique dépendante du temps au cours d'un traitement prolongé.

Populations spécifiques

Pharmacocinétique de population

Une analyse de la pharmacocinétique de population a montré que la clairance apparente totale du prucalopride était corrélée à la clairance de la créatinine, mais que l'âge, le poids, le sexe ou l'origine ethnique n'avait aucune influence.

Personnes âgées

Après une dose unique de 1 mg par jour, les concentrations maximales plasmatiques et l'ASC du prucalopride chez les personnes âgées étaient de 26 % à 28 % plus élevées que chez les jeunes adultes. Cet effet peut être attribué à une fonction rénale réduite chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques de prucalopride après une dose unique de 2 mg étaient en moyenne 25 % et 51 % plus élevées chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère (Cl_{CR} 50-79 ml/min) et modérée (Cl_{CR} 25-49 ml/min), respectivement. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), les concentrations plasmatiques étaient 2,3 fois plus élevées que les niveaux observés chez les sujets sains (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Insuffisance hépatique

L'élimination non rénale représente environ 35 % de l'élimination totale du produit et il est peu probable qu'une insuffisance hépatique affecte la pharmacocinétique du prucalopride de façon cliniquement significative (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Enfants

Après une dose unique de 0,03 mg/kg administrée par voie orale à des enfants âgés de 4 à 12 ans, la C_{max} du prucalopride était comparable à la C_{max} observée chez les adultes après administration d'une dose unique de 2 mg, tandis que l'ASC libre était 30-40 % plus faible qu'après administration d'une dose de 2 mg chez les adultes. L'exposition libre était similaire dans l'ensemble de la tranche d'âge (4-12 ans). La demi-vie terminale moyenne observée chez les enfants était d'environ 19 heures (de 11,6 à 26,8 heures) (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, si l'on se base sur des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérigène et de toxicité pour la reproduction et le développement. Une série importante d'études de pharmacologie de sécurité, mettant notamment l'accent sur les paramètres cardiovasculaires, n'a montré aucun changement pertinent au niveau des paramètres hémodynamiques et dérivés de l'ECG (QTc), à l'exception d'une faible augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle observée chez des porcs anesthésiés après injection en intraveineuse, et d'une augmentation de la pression artérielle

chez des chiens conscients après injection bolus en intraveineuse, qui n'a été observée ni chez les chiens anesthésiés, ni après administration du produit par voie orale chez les chiens présentant des concentrations plasmatiques similaires.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Contenu du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Dioxyde de silicium colloïdal
Stéarate de magnésium

Enrobage

Hypromellose (E464)
Lactose monohydraté
Triacétine
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3000
Oxyde de fer rouge (E172)*
Oxyde de fer jaune (E172)*
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)*

* 2 mg

Incompatibilités

Non applicable.

Durée de validité

Consulter la date de péremption sur l'emballage.

Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

Nature et contenance du récipient

Blisters en doses unitaires en aluminium/aluminium perforé contenant 7 comprimés. Chaque emballage contient 28 comprimés pelliculés.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences spéciales.

FABRIQUÉ PAR

Voir emballage extérieur en carton.

DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Avril 2010