

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Resolor 1 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di prucalopride (come succinato).

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 142,5 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse biconvesse, rotonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso "PRU 1" su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Resolor è indicato nel trattamento sintomatico della costipazione cronica negli adulti a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

*Adulti:* 2 mg una volta al giorno con o senza cibo, a qualsiasi ora del giorno.

Per via della specifica modalità di azione della prucalopride (stimolazione della motilità propulsiva), una dose giornaliera superiore a 2 mg non si prevede possa determinare un aumento dell'efficacia.

Se l'assunzione di prucalopride una volta al giorno non è efficace dopo 4 settimane di trattamento, occorrerà esaminare nuovamente il paziente e valutare il beneficio di continuare il trattamento.

L'efficacia della prucalopride è stata dimostrata in studi in doppio cieco controllati con placebo di una durata fino a tre mesi. Negli studi controllati con placebo l'efficacia oltre i tre mesi non è stata dimostrata (vedere paragrafo 5.1). In caso di trattamento prolungato, il beneficio dovrà essere rivalutato a intervalli regolari.

#### Popolazioni particolari

*Anziani (>65 anni):* Iniziare con 1 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2); se necessario la dose può essere aumentata fino a 2 mg una volta al giorno.

*Pazienti affetti da insufficienza renale:* La dose per i pazienti affetti da grave insufficienza renale (GFR <30 ml/minuti/1,73 m<sup>2</sup>) è 1 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata.

*Pazienti affetti da insufficienza epatica:* I pazienti affetti da insufficienza epatica grave (Child-Pugh classe C) iniziano con una dose di 1 mg una volta al giorno, che può essere aumentata a 2 mg se necessario per migliorare l'efficacia e se la dose di 1 mg è ben tollerata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata.

*Popolazione pediatrica:* Resolor non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale che richiede dialisi.
- Perforazione od ostruzione intestinale a causa di disturbi strutturali o funzionali della parete dell'intestino, ileo ostruttivo, gravi condizioni infiammatorie del tratto intestinale quali morbo di Crohn e colite ulcerosa, nonché megacolon tossico/megaretto.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La via principale di eliminazione della prucalopride è l'escrezione renale (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda una dose di 1 mg nei soggetti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Resolor deve essere prescritto con cautela ai pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh classe C), perché i dati sull'uso in tali pazienti sono limitati (vedere paragrafo 4.2).

I dati sulla sicurezza e l'efficacia di Resolor per l'utilizzo in pazienti affetti da una concomitante patologia grave e clinicamente instabile (per esempio, una patologia cardiovascolare o polmonare, disturbi neurologici o psichiatrici, cancro o AIDS e altre patologie endocrine) sono limitati. Resolor deve essere prescritto con cautela ai pazienti in queste condizioni, in particolare quando è utilizzato in pazienti con una storia clinica di aritmie o patologia cardiovascolare ischemica.

In caso di diarrea grave, l'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta; si raccomanda quindi il ricorso a un metodo contraccettivo supplementare per prevenire la possibile inefficacia della contraccezione orale (vedere le informazioni sulla prescrizione del contraccettivo orale).

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La prucalopride ha un basso potenziale di interazione farmacocinetica. Viene escreta in larga misura imm modificata nelle urine (circa il 60% della dose) e il metabolismo *in vitro* è molto lento.

La prucalopride non ha inibito attività specifiche del CYP450 negli studi *in vitro* nei microsomi epatici umani, a concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico.

Sebbene la prucalopride possa costituire un debole substrato per la glicoproteina P (P-gp), a concentrazioni clinicamente rilevanti non risulta essere un inibitore di P-gp.

#### Effetti della prucalopride sulla farmacocinetica di altri medicinali

È stato riscontrato un aumento del 30% nelle concentrazioni plasmatiche di eritromicina durante un trattamento concomitante con prucalopride. Il meccanismo alla base di questa interazione non è chiaro.

La prucalopride non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica del warfarin, della digossina, dell'alcol, e della paroxetina o dei contraccettivi orali.

#### Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica della prucalopride

Il ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore di CYP3A4 e di P-gp, ha aumentato di circa il 40% l'esposizione sistemica alla prucalopride. Questo effetto è troppo piccolo per essere clinicamente rilevante. Interazioni di rilevanza analoga possono essere attese con altri potenti inibitori di P-gp quali il verapamil, la ciclosporina A e la chinidina.

Le dosi terapeutiche di probenecid, cimetidina, eritromicina e paroxetina non hanno inciso sulla farmacocinetica della prucalopride.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con prucalopride.

#### Gravidanza

I dati sull'uso della prucalopride nelle donne in gravidanza sono limitati. Durante gli studi clinici sono stati osservati casi di aborto spontaneo, sebbene, in presenza di altri fattori di rischio, la relazione con la prucalopride non sia nota. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (inclusi gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale) (vedere paragrafo 5.3). Resolor non è raccomandato in gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili che non utilizzano metodi contraccettivi.

#### Allattamento

Uno studio sull'uomo ha dimostrato che la prucalopride viene escreta nel latte materno. Alle dosi terapeutiche di Resolor non si prevedono effetti sui neonati/bambini allattati al seno. In assenza di dati sulle donne che allattano durante l'assunzione di Resolor, la decisione se interrompere l'allattamento o la terapia con Resolor deve tenere in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e della terapia per la madre.

#### Fertilità

Studi sugli animali indicano che non vi è alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Resolor può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari poiché negli studi clinici sono stati osservati capogiri e affaticamento, in modo particolare durante il primo giorno di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

È stata effettuata un'analisi integrata di 17 studi in doppio cieco controllati con placebo, in cui Resolor è stato somministrato per via orale a circa 3.300 pazienti affetti da costipazione cronica. Di questi pazienti, oltre 1.500 hanno assunto Resolor alla dose raccomandata di 2 mg al giorno, mentre circa 1.360 sono stati trattati con 4 mg di prucalopride al giorno. Le reazioni avverse più frequentemente riportate associate alla terapia con Resolor 2 mg sono cefalea (17,8%) e sintomi gastrointestinali (dolore addominale (13,7%), nausea (13,7%) e diarrea (12,0%)). Le reazioni avverse si manifestano soprattutto all'inizio della terapia e solitamente scompaiono entro pochi giorni di trattamento continuato. Sono state occasionalmente riportate altre reazioni avverse. La maggior parte degli eventi avversi ha avuto un'intensità da lieve a moderata.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in studi clinici controllati alla dose raccomandata di 2 mg con frequenze corrispondenti a: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli

effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze vengono calcolate in base all'analisi integrata di 17 studi clinici in doppio cieco controllati con placebo.

<b>Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco (ADR) associate a Resolor</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria d'incidenza</b>	<b>Reazione avversa al farmaco</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
	Non comune	Tremori, emicrania
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea, dolore addominale
	Comune	Vomito, dispepsia, flatulenza, rumori gastrointestinali anormali
	Non comune	Emorragia del retto
Patologie renali e urinarie	Non comune	Pollachiuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Piressia, malessere

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Dopo il primo giorno di trattamento, le reazioni avverse più comuni sono state riportate con frequenza simile (differenza di incidenza non superiore all'1% tra prucalopride e placebo) durante la terapia con Resolor e durante il trattamento con placebo, con l'eccezione di nausea e diarrea che hanno continuato a verificarsi più frequentemente durante la terapia con Resolor, sebbene in maniera meno pronunciata (differenze nell'incidenza tra Resolor e placebo rispettivamente dell'1,3% (nausea) e 3,4% (diarrea)).

Le palpitazioni sono state riportate nello 0,7% dei pazienti trattati con placebo, nello 0,9% dei pazienti trattati con 1 mg di prucalopride, nello 0,9% dei pazienti trattati con 2 mg di prucalopride e nell'1,9% dei pazienti trattati con 4 mg di prucalopride. La maggior parte dei pazienti ha continuato ad assumere prucalopride. I pazienti devono valutare con il medico la nuova comparsa di palpitazioni, così come la comparsa di un qualsiasi nuovo sintomo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In uno studio su volontari sani, il trattamento con prucalopride è stato ben tollerato quando somministrato in uno schema con titolazione crescente fino a 20 mg una volta al giorno (10 volte la dose terapeutica raccomandata). Un sovradosaggio può comportare sintomi che rappresentano

un'amplificazione degli effetti farmacodinamici noti della prucalopride e includono cefalea, nausea e diarrea. Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di Resolor. Se dovesse verificarsi un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere adottate misure di supporto in base alla necessità. L'eccessiva perdita di fluidi causata da diarrea o vomito può richiedere la correzione degli squilibri elettrolitici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri lassativi, codice ATC: A06AX05.

#### Meccanismo d'azione

La prucalopride è una diidrobenzofurancarbossamide con attività procinetica gastrointestinale. La prucalopride è un agonista selettivo ad alta affinità del recettore della serotonina (5-HT<sub>4</sub>) e ciò spiega probabilmente i suoi effetti procinetici. *In vitro* è stata rilevata un'affinità per altri recettori soltanto a concentrazioni che superano la sua affinità per il recettore 5-HT<sub>4</sub> di almeno 150 volte. Nei ratti la prucalopride *in vivo*, a dosi al di sopra di 5 mg/kg (30-70 volte l'esposizione clinica e oltre), induce iperprolattinemia causata da un'azione antagonista nei confronti del recettore D2.

Nei cani, la prucalopride altera i pattern di motilità del colon attraverso la stimolazione del recettore della serotonina 5-HT<sub>4</sub>: essa stimola la motilità del colon prossimale, migliora la motilità gastroduodenale e accelera il ritardato svuotamento gastrico. La prucalopride induce inoltre contrazioni migranti giganti. Queste sono equivalenti ai movimenti di massa del colon nell'uomo e forniscono la principale forza propulsiva per la defecazione. Nei cani, gli effetti osservati nel tratto gastrointestinale sono sensibili al blocco con antagonisti selettivi del recettore 5-HT<sub>4</sub>, dimostrando con ciò che gli effetti osservati vengono esercitati attraverso l'azione selettiva sui recettori 5-HT<sub>4</sub>.

Tali effetti farmacodinamici della prucalopride sono stati confermati nell'uomo tramite manometria utilizzata in soggetti affetti da costipazione cronica in uno studio crossover randomizzato, in aperto, con valutazione in cieco degli effetti di prucalopride 2 mg e di un lassativo osmotico sulla motilità del colon sulla base del numero di contrazioni del colon che si propagano a grande ampiezza (HAPC, *high-amplitude propagating contractions*, note anche come contrazioni migranti giganti). Rispetto a trattamenti per la costipazione ad azione osmotica, la stimolazione procinetica prodotta da prucalopride ha aumentato la motilità del colon nella misura espressa dal numero di HAPC nelle 12 ore dopo la somministrazione del prodotto sperimentale. Il beneficio o la rilevanza clinica di tale meccanismo d'azione rispetto ad altri lassativi non sono stati studiati.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Popolazione adulta

L'efficacia di Resolor è stata dimostrata in tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, di 12 settimane controllati con placebo in soggetti affetti da costipazione cronica (n=1.279 trattati con Resolor, 1.124 femmine, 155 maschi). Le dosi di Resolor valutate in ciascuno di questi tre studi sono state di 2 mg e 4 mg una volta al giorno. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale (%) di soggetti che raggiungevano la normalizzazione dei movimenti intestinali definita come una media di tre o più movimenti spontanei e completi dell'intestino (*Spontaneous complete bowel movements*, SCBM) per settimana nell'arco del periodo di trattamento di 12 settimane.

La percentuale di pazienti di sesso femminile a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo, trattate con la dose raccomandata di 2 mg di Resolor (n=458), che hanno raggiunto una media di  $\geq 3$  SCBM per settimana è stata del 31,0% (settimana 4) e del 24,7% (settimana 12), contro l'8,6% (settimana 4) e il 9,2% (settimana 12) del gruppo placebo. Un miglioramento clinicamente significativo di  $\geq 1$  SCBM per settimana, il più importante endpoint secondario di efficacia, è stato ottenuto nel 51,0% (settimana 4) e nel 44,2% (settimana 12) dei soggetti trattati con 2 mg di Resolor, contro il 21,7% (settimana 4) e il 22,6% (settimana 12) del placebo.

L'effetto di Resolor sui movimenti spontanei dell'intestino (*Spontaneous Bowel Movements*, SBM) si è dimostrato inoltre statisticamente superiore al placebo per la percentuale di pazienti che hanno avuto un aumento di  $\geq 1$  SBM/settimana nell'arco del periodo di trattamento di 12 settimane. Alla settimana 12, il 68,3% dei pazienti trattati con Resolor 2 mg ha avuto un aumento medio di  $\geq 1$  SBM/settimana, rispetto al 37,0% dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

In tutti e tre gli studi, il trattamento con Resolor ha comportato inoltre significativi miglioramenti nelle valutazioni di una serie di sintomi patologici specifici e validati (PAC-SYM, valutazione dei sintomi della costipazione del paziente), che includono sintomi addominali (gonfiore, fastidio, dolore e crampi), defecatori (movimenti intestinali incompleti, falsi allarmi, sforzo, eccessiva durezza delle feci, volume di feci insufficiente) e rettali (movimenti intestinali dolorosi, bruciore, sanguinamento/lacerazione), valutati alla settimana 4 e alla settimana 12. Alla settimana 4, la percentuale di pazienti con miglioramento di  $\geq 1$  rispetto al basale delle sottoscale PAC-SYM dei sintomi addominali, defecatori e rettali è stata rispettivamente del 41,3%, 41,6% e 31,3% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto al 26,9%, 24,4% e 22,9% nei pazienti trattati con placebo. Risultati simili sono stati osservati alla Settimana 12: rispettivamente 43,4%, 42,9%, e 31,7% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto a 26,9%, 27,2% e 23,4% nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

In entrambe le valutazioni, alla settimana 4 e 12, è stato inoltre osservato un beneficio significativo rispetto a un determinato numero di parametri riguardanti la qualità della vita, come il livello di soddisfazione rispetto al trattamento, alle abitudini intestinali e alle preoccupazioni, i fastidi e i disagi fisici e psicosociali. Alla settimana 4, la percentuale di pazienti con miglioramento di  $\geq 1$  rispetto al basale della sottoscala Valutazione soggettiva della costipazione-Qualità della vita (PAC-QOL) è stata del 47,7% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto a 20,2% nei pazienti trattati con placebo. Risultati simili sono stati osservati alla Settimana 12: rispettivamente, 46,9% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto a 19,0% nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Inoltre, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Resolor in pazienti di sesso maschile affetti da costipazione cronica sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 12 settimane ( $N=370$ ). L'endpoint primario dello studio è stato raggiunto: una percentuale maggiore statisticamente significativa di soggetti nel gruppo trattato con Resolor (37,9%) ha avuto una media settimanale di SCMB  $\geq 3$ , rispetto ai soggetti nel gruppo trattato con placebo (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) durante le 12 settimane di durata del trattamento in doppio cieco. Il profilo di sicurezza di Resolor è risultato congruo con quello osservato nelle pazienti di sesso femminile.

#### Studio a lungo termine

L'efficacia e la sicurezza di Resolor in pazienti (età  $\geq 18$  anni) con costipazione cronica sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane ( $N=361$ ). La proporzione di pazienti con una frequenza settimanale media di movimenti spontanei e completi dell'intestino (SCBM)  $\geq 3$  (responder) durante la fase di trattamento in doppio cieco di 24 settimane non è risultata statisticamente differente ( $p=0,367$ ) tra i gruppi in trattamento con Resolor (25,1%) e placebo (20,7%). La differenza tra i gruppi di trattamento rispetto alla frequenza settimanale media di SCBM  $\geq 3$  non è risultata statisticamente significativa per le Settimane da 1 a 12, un risultato in contrasto con gli altri 5 studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 12 settimane che hanno dimostrato l'efficacia di prucalopride in pazienti adulti per lo stesso periodo di valutazione. Pertanto lo studio è considerato non conclusivo riguardo all'efficacia. Tuttavia, la totalità dei dati, inclusi gli altri studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 12 settimane, supporta l'efficacia di Resolor. Il profilo di sicurezza di Resolor osservato in questo studio di 24 settimane è in linea con quello emerso dai precedenti studi di 12 settimane.

Resolor non ha mostrato fenomeni di rebound e non ha indotto dipendenza.

### Studio approfondito sul QT

È stato effettuato uno studio sul QT approfondito per valutare gli effetti di Resolor sull'intervallo QT a dosi terapeutiche (2 mg) e sovratrapeutiche (10 mg) e i risultati sono stati comparati con gli effetti del placebo e di un controllo positivo. Questo studio non ha dimostrato differenze significative tra Resolor impiegato ad entrambe le dosi e placebo sulla base di misurazioni medie del QT e di un'analisi dei valori anomali. Ciò ha confermato i risultati di due studi QT controllati con placebo. Negli studi clinici in doppio cieco, l'incidenza di eventi avversi correlati al QT e di aritmie ventricolari è stata bassa e paragonabile a quella del gruppo placebo.

### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Resolor in pazienti pediatrici (età 6 mesi - 18 anni) con costipazione funzionale sono state valutate in uno studio controllato verso placebo, in doppio cieco, della durata di 8 settimane (N=213), seguito da uno studio in aperto, controllato con comparatore (polietilenglicole 4000), di 16 settimane con durata fino a 24 settimane (N=197). Ai bambini di peso  $\leq 50$  kg è stata somministrata una dose iniziale di 0,04 mg/kg/die aumentata gradualmente tra 0,02 e 0,06 mg/kg/die (per un massimo di 2 mg/die) di Resolor in soluzione orale oppure placebo corrispondente. I bambini di peso  $> 50$  kg hanno ricevuto 2 mg/die di Resolor in compresse o placebo corrispondente.

La risposta al trattamento è stata definita come una media di  $\geq 3$  movimenti spontanei dell'intestino (Spontaneous bowel movements, SBM) alla settimana e un numero medio di episodi di incontinenza fecale  $\leq 1$  ogni 2 settimane. I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze in termini di efficacia tra Resolor e placebo: i tassi di risposta sono stati rispettivamente del 17% e del 17,8% (P=0,9002). Resolor è risultato generalmente ben tollerato. L'incidenza di soggetti con almeno 1 evento avverso insorto durante il trattamento (TEAE) è risultata simile tra il gruppo trattato con Resolor (69,8%) e il gruppo placebo (60,7%). Nel complesso, il profilo di sicurezza di Resolor nei bambini è risultato uguale a quello degli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La prucalopride viene rapidamente assorbita; in soggetti sani, dopo una singola dose orale di 2 mg la  $C_{max}$  è stata raggiunta in 2-3 ore. La biodisponibilità orale assoluta è  $> 90\%$ . L'assunzione concomitante di cibo non influenza la biodisponibilità orale della prucalopride.

### Distribuzione

La prucalopride è ampiamente distribuita e ha un volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{d_{ss}}$ ) di 567 litri. Il legame proteico della prucalopride è di circa il 30%.

### Biotrasformazione

Il metabolismo non rappresenta la principale via di eliminazione della prucalopride. *In vitro*, il metabolismo epatico umano è molto lento e viene riscontrata soltanto una quantità minima di metaboliti. In uno studio nell'uomo con dose orale effettuato con prucalopride radiomarcata, sono state rinvenute quantità esigue di sette metaboliti nelle urine e nelle feci. Il metabolita quantitativamente più rappresentato nelle escrezioni, R107504, corrispondeva rispettivamente al 3,2% e 3,1% della dose nelle urine e nelle feci. Altri metaboliti identificati e quantificati nelle urine e nelle feci sono stati R084536 (formato mediante N-dealchilazione), corrispondente al 3% della dose e i prodotti di idrossilazione (3% della dose) e N-ossidazione (2% della dose). Il principio attivo invariato costituiva circa il 92-94% della radioattività totale nel plasma. R107504, R084536 e R104065 (formati mediante O-demetilazione) sono stati identificati come metaboliti plasmatici minori.

### Eliminazione

Una cospicua frazione del principio attivo viene eliminata invariata (il 60-65% della dose somministrata nelle urine e circa il 5% nelle feci). L'escrezione renale della prucalopride invariata implica sia la filtrazione passiva che la secrezione attiva. La clearance plasmatica della prucalopride è in media di 317 ml/minuti. La sua emivita terminale è di circa un giorno. Lo stato stazionario viene raggiunto entro tre o quattro giorni. Con un trattamento una volta al giorno con 2 mg di prucalopride, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario fluttuano tra valori minimi e massimi



rispettivamente di 2,5 e 7 ng/ml. Il rapporto di accumulo dopo una dose giornaliera singola variava tra 1,9 e 2,3. La farmacocinetica della prucalopride è proporzionale alla dose sia all'interno dell'intervallo terapeutico sia oltre (testata fino a 20 mg). La prucalopride somministrata una volta al giorno mostra una cinetica indipendente dal tempo durante il trattamento prolungato.

### Popolazioni speciali

#### Farmacocinetica di popolazione

Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance totale apparente della prucalopride era correlata con la clearance della creatinina e che età, peso corporeo, sesso o razza non avevano alcuna influenza.

#### Anziani

Dopo una dose singola giornaliera di 1 mg, le concentrazioni plasmatiche massime e l'AUC della prucalopride in soggetti anziani erano maggiori rispetto a quelle dei giovani adulti del 26-28%. Questo effetto può essere attribuito ad una diminuzione della funzionalità renale negli anziani.

#### Insufficienza renale

Paragonate a soggetti con una normale funzionalità renale, le concentrazioni plasmatiche della prucalopride dopo una dose singola di 2 mg sono state in media maggiori del 25% e del 51% in soggetti affetti rispettivamente da insufficienza renale lieve ( $Cl_{CR}$  50-79 ml/minuti) e moderata ( $Cl_{CR}$  25-49 ml/minuti). Nei soggetti affetti da grave insufficienza renale ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/minuti), le concentrazioni plasmatiche sono state 2,3 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Insufficienza epatica

L'eliminazione non renale contribuisce per circa il 35% all'eliminazione totale. In un piccolo studio di farmacocinetica, la  $C_{max}$  e l'AUC della prucalopride sono risultate in media del 10-20% più elevate nei pazienti con insufficienza epatica moderata-grave rispetto ai soggetti sani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Un'ampia serie di studi sulla sicurezza farmacologica, effettuati rivolgendo particolare attenzione ai parametri cardiovascolari, non hanno mostrato variazioni rilevanti nei parametri emodinamici e derivati dall'ECG (QTc), fatta eccezione di un modesto aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna osservato in maiali anestetizzati dopo somministrazione endovenosa, e di un aumento della pressione sanguigna in cani coscienti dopo una somministrazione endovenosa in bolo, che non è stato tuttavia osservato né in cani anestetizzati né dopo somministrazione orale in cani nei quali si raggiungono livelli plasmatici analoghi. Uno studio di tossicità sottocutanea in età neonatale/giovanile condotto su ratti di 7-55 giorni ha evidenziato un NOAEL di 100 mg/kg/die. I tassi di esposizione determinati in base all' $AUC_{0-24h}$  al NOAEL rispetto a quelli rilevati in soggetti pediatrici (trattati con circa 0,04 mg/kg/die) erano compresi nel range da 21 a 71, garantendo quindi adeguati margini di sicurezza per la dose clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale diossido  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Lattosio monoidrato  
Triacetina  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (calendarizzati) perforati per unità di dose in alluminio/alluminio contenenti 7 compresse. Ciascuna confezione contiene 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 o 84 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 Ottobre 2009  
Data del rinnovo più recente: 06 Giugno 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Resolor 2 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di prucalopride (come succinato).

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 156,75 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse biconvesse, rotonde, di colore rosa, con impresso "PRU 2" su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Resolor è indicato nel trattamento sintomatico della costipazione cronica negli adulti a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Adulti:* 2 mg una volta al giorno con o senza cibo, a qualsiasi ora del giorno.

Per via della specifica modalità di azione della prucalopride (stimolazione della motilità propulsiva), una dose giornaliera superiore a 2 mg non si prevede possa determinare un aumento dell'efficacia.

Se l'assunzione di prucalopride una volta al giorno non è efficace dopo 4 settimane di trattamento, occorrerà esaminare nuovamente il paziente e valutare il beneficio di continuare il trattamento.

L'efficacia della prucalopride è stata dimostrata in studi in doppio cieco controllati con placebo di una durata fino a tre mesi. Negli studi controllati con placebo l'efficacia oltre i tre mesi non è stata dimostrata (vedere paragrafo 5.1). In caso di trattamento prolungato, il beneficio dovrà essere rivalutato a intervalli regolari.

#### Popolazioni particolari

*Anziani (>65 anni):* Iniziare con 1 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2); se necessario la dose può essere aumentata fino a 2 mg una volta al giorno.

*Pazienti affetti da insufficienza renale:* La dose per i pazienti affetti da grave insufficienza renale (GFR <30 ml/minuti/1,73 m<sup>2</sup>) è 1 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata.

*Pazienti affetti da insufficienza epatica:* I pazienti affetti da insufficienza epatica grave (Child-Pugh classe C) iniziano con una dose di 1 mg una volta al giorno, che può essere aumentata a 2 mg se necessario per migliorare l'efficacia e se la dose di 1 mg è ben tollerata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata.

*Popolazione pediatrica:* Resolor non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale che richiede dialisi.
- Perforazione od ostruzione intestinale a causa di disturbi strutturali o funzionali della parete dell'intestino, ileo ostruttivo, gravi condizioni infiammatorie del tratto intestinale quali morbo di Crohn e colite ulcerosa, nonché megacolon tossico/megaretto.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La via principale di eliminazione della prucalopride è l'escrezione renale (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda una dose di 1 mg nei soggetti con grave insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

Resolor deve essere prescritto con cautela ai pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh classe C), perché i dati sull'uso in tali pazienti sono limitati (vedere paragrafo 4.2).

I dati sulla sicurezza e l'efficacia di Resolor per l'utilizzo in pazienti affetti da una concomitante patologia grave e clinicamente instabile (per esempio, una patologia cardiovascolare o polmonare, disturbi neurologici o psichiatrici, cancro o AIDS e altre patologie endocrine) sono limitati. Resolor deve essere prescritto con cautela ai pazienti in queste condizioni, in particolare quando è utilizzato in pazienti con una storia clinica di aritmie o patologia cardiovascolare ischemica.

In caso di diarrea grave, l'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta; si raccomanda quindi il ricorso a un metodo contraccettivo supplementare per prevenire la possibile inefficacia della contraccezione orale (vedere le informazioni sulla prescrizione del contraccettivo orale).

Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La prucalopride ha un basso potenziale di interazione farmacocinetica. Viene escreta in larga misura immodificata nelle urine (circa il 60% della dose) e il metabolismo *in vitro* è molto lento.

La prucalopride non ha inibito attività specifiche del CYP450 negli studi *in vitro* nei microsomi epatici umani, a concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico.

Sebbene la prucalopride possa costituire un debole substrato per la glicoproteina P (P-gp), a concentrazioni clinicamente rilevanti non risulta essere un inibitore di P-gp.

#### Effetti della prucalopride sulla farmacocinetica di altri medicinali

È stato riscontrato un aumento del 30% nelle concentrazioni plasmatiche di eritromicina durante un trattamento concomitante con prucalopride. Il meccanismo alla base di questa interazione non è chiaro.

La prucalopride non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica del warfarin, della digossina, dell'alcol, e della paroxetina o dei contraccettivi orali.

#### Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica della prucalopride

Il ketoconazolo (200 mg due volte al giorno), un potente inibitore di CYP3A4 e di P-gp, ha aumentato di circa il 40% l'esposizione sistemica alla prucalopride. Questo effetto è troppo piccolo per essere clinicamente rilevante. Interazioni di rilevanza analoga possono essere attese con altri potenti inibitori di P-gp quali il verapamil, la ciclosporina A e la chinidina.

Le dosi terapeutiche di probenecid, cimetidina, eritromicina e paroxetina non hanno inciso sulla farmacocinetica della prucalopride.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili

Le donne potenzialmente fertili devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con prucalopride.

##### Gravidanza

I dati sull'uso della prucalopride nelle donne in gravidanza sono limitati. Durante gli studi clinici sono stati osservati casi di aborto spontaneo, sebbene, in presenza di altri fattori di rischio, la relazione con la prucalopride non sia nota. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (inclusi gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale) (vedere paragrafo 5.3). Resolor non è raccomandato in gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili che non utilizzano metodi contraccettivi.

##### Allattamento

Uno studio sull'uomo ha dimostrato che la prucalopride viene escreta nel latte materno. Alle dosi terapeutiche di Resolor, non si prevedono effetti sui neonati/bambini allattati al seno. In assenza di dati sulle donne che allattano durante l'assunzione di Resolor, la decisione se interrompere l'allattamento o la terapia con Resolor deve tenere in considerazione il vantaggio dell'allattamento al seno per il bambino e della terapia per la madre.

##### Fertilità

Studi sugli animali indicano che non vi è alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Resolor può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari poiché negli studi clinici sono stati osservati capogiri e affaticamento, in modo particolare durante il primo giorno di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

È stata effettuata un'analisi integrata di 17 studi in doppio cieco controllati con placebo, in cui Resolor è stato somministrato per via orale a circa 3.300 pazienti affetti da costipazione cronica. Di questi pazienti, oltre 1.500 hanno assunto Resolor alla dose raccomandata di 2 mg al giorno, mentre circa 1.360 sono stati trattati con 4 mg di prucalopride al giorno. Le reazioni avverse più frequentemente riportate associate alla terapia con Resolor 2 mg sono cefalea (17,8%) e sintomi gastrointestinali (dolore addominale (13,7%), nausea (13,7%) e diarrea (12%)). Le reazioni avverse si manifestano soprattutto all'inizio della terapia e solitamente scompaiono entro pochi giorni di trattamento continuato. Sono state occasionalmente riportate altre reazioni avverse. La maggior parte degli eventi avversi ha avuto un'intensità da lieve a moderata.

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in studi clinici controllati alla dose raccomandata di 2 mg con frequenze corrispondenti a: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli

effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze vengono calcolate in base all'analisi integrata di 17 studi clinici in doppio cieco controllati con placebo.

<b>Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco (ADR) associate a Resolor</b>		
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Categoria d'incidenza</b>	<b>Reazione avversa al farmaco</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Riduzione dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
	Non comune	Tremori, emicrania
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea, dolore addominale
	Comune	Vomito, dispepsia, flatulenza, rumori gastrointestinali anormali
	Non comune	Emorragia del retto
Patologie renali e urinarie	Non comune	Pollachiuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Non comune	Piressia, malessere

#### Descrizione di alcune reazioni avverse

Dopo il primo giorno di trattamento, le reazioni avverse più comuni sono state riportate con frequenza simile (differenza di incidenza non superiore all'1% tra prucalopride e placebo) durante la terapia con Resolor e durante il trattamento con placebo, con l'eccezione di nausea e diarrea che hanno continuato a verificarsi più frequentemente durante la terapia con Resolor, sebbene in maniera meno pronunciata (differenze nell'incidenza tra Resolor e placebo rispettivamente dell'1,3% (nausea) e 3,4% (diarrea)).

Le palpitazioni sono state riportate nello 0,7% dei pazienti trattati con placebo, nello 0,9% dei pazienti trattati con 1 mg di prucalopride, nello 0,9% dei pazienti trattati con 2 mg di prucalopride e nell'1,9% dei pazienti trattati con 4 mg di prucalopride. La maggior parte dei pazienti ha continuato l'impiego di prucalopride. I pazienti devono valutare con il medico la nuova comparsa di palpitazioni, così come la comparsa di un qualsiasi nuovo sintomo.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In uno studio su volontari sani, il trattamento con prucalopride è stato ben tollerato quando somministrato in uno schema con titolazione crescente fino a 20 mg una volta al giorno (10 volte la dose terapeutica raccomandata). Un sovradosaggio può comportare sintomi che rappresentano

un'amplificazione degli effetti farmacodinamici noti della prucalopride e includono cefalea, nausea e diarrea. Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di Resolor. Se dovesse verificarsi un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere adottate misure di supporto in base alla necessità. L'eccessiva perdita di fluidi causata da diarrea o vomito può richiedere la correzione degli squilibri elettrolitici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri lassativi, codice ATC: A06AX05.

#### Meccanismo d'azione

La prucalopride è una diidrobenzofurancarbossamide con attività procinetica gastrointestinale. La prucalopride è un agonista selettivo ad alta affinità del recettore della serotonina (5-HT<sub>4</sub>) e ciò spiega probabilmente i suoi effetti procinetici. *In vitro* è stata rilevata un'affinità per altri recettori soltanto a concentrazioni che superano la sua affinità per il recettore 5-HT<sub>4</sub> di almeno 150 volte. Nei ratti la prucalopride *in vivo*, a dosi al di sopra di 5 mg/kg (30-70 volte l'esposizione clinica e oltre), induce iperprolattinemia causata da un'azione antagonista nei confronti del recettore D2.

Nei cani, la prucalopride altera i pattern di motilità del colon attraverso la stimolazione del recettore della serotonina 5-HT<sub>4</sub>: essa stimola la motilità del colon prossimale, migliora la motilità gastroduodenale e accelera il ritardato svuotamento gastrico. La prucalopride induce inoltre contrazioni migranti giganti. Queste sono equivalenti ai movimenti di massa del colon nell'uomo e forniscono la principale forza propulsiva per la defecazione. Nei cani, gli effetti osservati nel tratto gastrointestinale sono sensibili al blocco con antagonisti selettivi del recettore 5-HT<sub>4</sub>, dimostrando con ciò che gli effetti osservati vengono esercitati attraverso l'azione selettiva sui recettori 5-HT<sub>4</sub>.

Tali effetti farmacodinamici della prucalopride sono stati confermati nell'uomo tramite manometria utilizzata in soggetti affetti da costipazione cronica in uno studio crossover randomizzato, in aperto, con valutazione in cieco degli effetti di prucalopride 2 mg e di un lassativo osmotico sulla motilità del colon sulla base del numero di contrazioni del colon che si propagano a grande ampiezza (HAPC, *high-amplitude propagating contractions*, note anche come contrazioni migranti giganti). Rispetto a trattamenti per la costipazione ad azione osmotica, la stimolazione procinetica prodotta da prucalopride ha aumentato la motilità del colon nella misura espressa dal numero di HAPC nelle 12 ore dopo la somministrazione del prodotto sperimentale. Il beneficio o la rilevanza clinica di tale meccanismo d'azione rispetto ad altri lassativi non sono stati studiati.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Popolazione adulta

L'efficacia di Resolor è stata dimostrata in tre studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, di 12 settimane controllati con placebo in soggetti affetti da costipazione cronica (n=1.279 trattati con Resolor, 1.124 femmine, 155 maschi). Le dosi di Resolor valutate in ciascuno di questi tre studi sono state di 2 mg e 4 mg una volta al giorno. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale (%) di soggetti che raggiungevano la normalizzazione dei movimenti intestinali definita come una media di tre o più movimenti spontanei e completi dell'intestino (*Spontaneous complete bowel movements*, SCBM) per settimana nell'arco del periodo di trattamento di 12 settimane.

La percentuale di pazienti di sesso femminile a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo, trattate con la dose raccomandata di 2 mg di Resolor (n=458), che hanno raggiunto una media di  $\geq 3$  SCBM per settimana è stata del 31,0% (settimana 4) e del 24,7% (settimana 12), contro l'8,6% (settimana 4) e il 9,2% (settimana 12) del gruppo placebo. Un miglioramento clinicamente significativo di  $\geq 1$  SCBM per settimana, il più importante endpoint secondario di efficacia, è stato ottenuto nel 51,0% (settimana 4) e nel 44,2% (settimana 12) dei soggetti trattati con 2 mg di Resolor, contro il 21,7% (settimana 4) e il 22,6% (settimana 12) del placebo.



L'effetto di Resolor sui movimenti spontanei dell'intestino (*Spontaneous Bowel Movements*, SBM) si è dimostrato inoltre statisticamente superiore al placebo per la percentuale di pazienti che hanno avuto un aumento di  $\geq 1$  SBM/settimana nell'arco del periodo di trattamento di 12 settimane. Alla settimana 12, il 68,3% dei pazienti trattati con Resolor 2 mg ha avuto un aumento medio di  $\geq 1$  SBM/settimana, rispetto al 37,0% dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

In tutti e tre gli studi, il trattamento con Resolor ha comportato inoltre significativi miglioramenti nelle valutazioni di una serie di sintomi patologici specifici e validati (PAC-SYM, valutazione dei sintomi della costipazione del paziente), che includono sintomi addominali (gonfiore, fastidio, dolore e crampi), defecatori (movimenti intestinali incompleti, falsi allarmi, sforzo, eccessiva durezza delle feci, volume di feci insufficiente) e rettali (movimenti intestinali dolorosi, bruciore, sanguinamento/lacerazione), valutati alla settimana 4 e alla settimana 12. Alla settimana 4, la percentuale di pazienti con miglioramento di  $\geq 1$  rispetto al basale delle sottoscale PAC-SYM dei sintomi addominali, defecatori e rettali è stata rispettivamente del 41,3%, 41,6% e 31,3% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto al 26,9%, 24,4% e 22,9% nei pazienti trattati con placebo. Risultati simili sono stati osservati alla Settimana 12: rispettivamente 43,4%, 42,9%, e 31,7% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto a 26,9%, 27,2% e 23,4% nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

In entrambe le valutazioni, alla settimana 4 e 12, è stato inoltre osservato un beneficio significativo rispetto a un determinato numero di parametri riguardanti la qualità della vita, come il livello di soddisfazione rispetto al trattamento, alle abitudini intestinali e alle preoccupazioni, i fastidi e i disagi fisici e psicosociali. Alla settimana 4, la percentuale di pazienti con miglioramento di  $\geq 1$  rispetto al basale della sottoscala Valutazione soggettiva della costipazione-Qualità della vita (PAC-QOL) è stata del 47,7% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto a 20,2% nei pazienti trattati con placebo. Risultati simili sono stati osservati alla Settimana 12: rispettivamente 46,9% nei pazienti trattati con Resolor 2 mg, rispetto a 19,0% nei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$  vs. placebo).

Inoltre, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Resolor in pazienti di sesso maschile affetti da costipazione cronica sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 12 settimane ( $N=370$ ). L'endpoint primario dello studio è stato raggiunto: una percentuale maggiore statisticamente significativa di soggetti nel gruppo trattato con Resolor (37,9%) ha avuto una media settimanale di SCMB  $\geq 3$ , rispetto ai soggetti nel gruppo trattato con placebo (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) durante le 12 settimane di durata del trattamento in doppio cieco. Il profilo di sicurezza di Resolor è risultato congruo con quello osservato nelle pazienti di sesso femminile.

#### Studio a lungo termine

L'efficacia e la sicurezza di Resolor in pazienti (età  $\geq 18$  anni) con costipazione cronica sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane ( $N=361$ ). La proporzione di pazienti con una frequenza settimanale media di movimenti spontanei e completi dell'intestino (SCBM)  $\geq 3$  (responder) durante la fase di trattamento in doppio cieco di 24 settimane non è risultata statisticamente differente ( $p=0,367$ ) tra i gruppi in trattamento con Resolor (25,1%) e placebo (20,7%). La differenza tra i gruppi di trattamento rispetto alla frequenza settimanale media di SCBM  $\geq 3$  non è risultata statisticamente significativa per le Settimane da 1 a 12, un risultato in contrasto con gli altri 5 precedenti studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 12 settimane che hanno dimostrato l'efficacia di prucalopride in pazienti adulti per lo stesso periodo di valutazione. Pertanto lo studio è considerato non conclusivo riguardo all'efficacia. Tuttavia, la totalità dei dati, inclusi gli altri studi in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 12 settimane, supporta l'efficacia di Resolor. Il profilo di sicurezza di Resolor osservato in questo studio di 24 settimane è in linea con quello emerso dai precedenti studi di 12 settimane.

Resolor non ha mostrato fenomeni di rebound e non ha indotto dipendenza.

### Studio approfondito sul QT

È stato effettuato uno studio sul QT approfondito per valutare gli effetti di Resolor sull'intervallo QT a dosi terapeutiche (2 mg) e sovratrapeutiche (10 mg) e i risultati sono stati comparati con gli effetti del placebo e di un controllo positivo. Questo studio non ha dimostrato differenze significative tra Resolor impiegato ad entrambe le dosi e placebo sulla base di misurazioni medie del QT e di un'analisi dei valori anomali. Ciò ha confermato i risultati di due studi QT controllati con placebo. Negli studi clinici in doppio cieco, l'incidenza di eventi avversi correlati al QT e di aritmie ventricolari è stata bassa e paragonabile a quella del gruppo placebo.

### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Resolor in pazienti pediatrici (età 6 mesi - 18 anni) con costipazione funzionale sono state valutate in uno studio controllato verso placebo, in doppio cieco, della durata di 8 settimane (N=213), seguito da uno studio in aperto, controllato con comparatore (polietilenglicole 4000), di 16 settimane con durata fino a 24 settimane (N=197). Ai bambini di peso  $\leq 50$  kg è stata somministrata una dose iniziale di 0,04 mg/kg/die aumentata gradualmente tra 0,02 e 0,06 mg/kg/die (per un massimo di 2 mg/die) di Resolor in soluzione orale oppure placebo corrispondente. I bambini di peso  $>50$  kg hanno ricevuto 2 mg/die di Resolor in compresse o placebo corrispondente.

La risposta al trattamento è stata definita come una media di  $\geq 3$  movimenti spontanei dell'intestino (Spontaneous bowel movements, SBM) alla settimana e un numero medio di episodi di incontinenza fecale  $\leq 1$  ogni 2 settimane. I risultati dello studio non hanno evidenziato differenze in termini di efficacia tra Resolor e placebo: i tassi di risposta sono stati rispettivamente del 17% e del 17,8% (P=0,9002). Resolor è risultato generalmente ben tollerato. L'incidenza di soggetti con almeno 1 evento avverso insorto durante il trattamento (TEAE) è risultata simile tra il gruppo trattato con Resolor (69,8%) e il gruppo placebo (60,7%). Nel complesso, il profilo di sicurezza di Resolor nei bambini è risultato uguale a quello degli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La prucalopride viene rapidamente assorbita; in soggetti sani, dopo una singola dose orale di 2 mg la  $C_{max}$  è stata raggiunta in 2-3 ore. La biodisponibilità orale assoluta è  $>90\%$ . L'assunzione concomitante di cibo non influenza la biodisponibilità orale della prucalopride.

### Distribuzione

La prucalopride è ampiamente distribuita e ha un volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{dss}$ ) di 567 litri. Il legame proteico della prucalopride è di circa il 30%.

### Biotrasformazione

Il metabolismo non rappresenta la principale via di eliminazione della prucalopride. *In vitro*, il metabolismo epatico umano è molto lento e viene riscontrata soltanto una quantità minima di metaboliti. In uno studio nell'uomo con dose orale effettuato con prucalopride radiomarcata, sono state rinvenute quantità esigue di sette metaboliti nelle urine e nelle feci. Il metabolita quantitativamente più rappresentato nelle escrezioni, R107504, corrispondeva rispettivamente al 3,2% e 3,1% della dose nelle urine e nelle feci. Altri metaboliti identificati e quantificati nelle urine e nelle feci sono stati R084536 (formato mediante N-dealchilazione), corrispondente al 3% della dose e i prodotti di idrossilazione (3% della dose) e N-ossidazione (2% della dose). Il principio attivo invariato costituiva circa il 92-94% della radioattività totale nel plasma. R107504, R084536 e R104065 (formati mediante O-demetilazione) sono stati identificati come metaboliti plasmatici minori.

### Eliminazione

Una cospicua frazione del principio attivo viene eliminata invariata (il 60-65% della dose somministrata nelle urine e circa il 5% nelle feci). L'escrezione renale della prucalopride invariata implica sia la filtrazione passiva che la secrezione attiva. La clearance plasmatica della prucalopride è in media di 317 ml/minuti. La sua emivita terminale è di circa un giorno. Lo stato stazionario viene raggiunto entro tre o quattro giorni. Con un trattamento una volta al giorno con 2 mg di prucalopride, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario fluttuano tra valori minimi e massimi

rispettivamente di 2,5 e 7 ng/ml. Il rapporto di accumulo dopo una dose giornaliera singola variava tra 1,9 e 2,3. La farmacocinetica della prucalopride è proporzionale alla dose sia all'interno dell'intervallo terapeutico sia oltre (testata fino a 20 mg). La prucalopride somministrata una volta al giorno mostra una cinetica indipendente dal tempo durante il trattamento prolungato.

### Popolazioni speciali

#### Farmacocinetica di popolazione

Un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione ha mostrato che la clearance totale apparente della prucalopride era correlata con la clearance della creatinina e che età, peso corporeo, sesso o razza non avevano alcuna influenza.

#### Anziani

Dopo una dose singola giornaliera di 1 mg, le concentrazioni plasmatiche massime e l'AUC della prucalopride in soggetti anziani erano maggiori rispetto a quelle dei giovani adulti del 26-28%. Questo effetto può essere attribuito ad una diminuzione della funzionalità renale negli anziani.

#### Insufficienza renale

Paragonate a soggetti con una normale funzionalità renale, le concentrazioni plasmatiche della prucalopride dopo una dose singola di 2 mg sono state in media maggiori del 25% e del 51% in soggetti affetti rispettivamente da insufficienza renale lieve ( $Cl_{CR}$  50-79 ml/minuti) e moderata ( $Cl_{CR}$  25-49 ml/minuti). Nei soggetti affetti da grave insufficienza renale ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/minuti), le concentrazioni plasmatiche sono state 2,3 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Insufficienza epatica

L'eliminazione non renale contribuisce per circa il 35% all'eliminazione totale. In un piccolo studio di farmacocinetica, la  $C_{max}$  e l'AUC della prucalopride sono risultate in media del 10-20% più elevate nei pazienti con insufficienza epatica moderata-grave rispetto ai soggetti sani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Un'ampia serie di studi sulla sicurezza farmacologica, effettuati rivolgendo particolare attenzione ai parametri cardiovascolari, non hanno mostrato variazioni rilevanti nei parametri emodinamici e derivati dall'ECG (QTc), fatta eccezione di un modesto aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna osservato in maiali anestetizzati dopo somministrazione endovenosa, e di un aumento della pressione sanguigna in cani coscienti dopo una somministrazione endovenosa in bolo, che non è stato tuttavia osservato né in cani anestetizzati né dopo somministrazione orale in cani nei quali si raggiungono livelli plasmatici analoghi. Uno studio di tossicità sottocutanea in età neonatale/giovanile condotto su ratti di 7-55 giorni ha evidenziato un NOAEL di 100 mg/kg/die. I tassi di esposizione determinati in base all' $AUC_{0-24h}$  al NOAEL rispetto a quelli rilevati in soggetti pediatrici (trattati con circa 0,04 mg/kg/die) erano compresi nel range da 21 a 71, garantendo quindi adeguati margini di sicurezza per la dose clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale diossido  
Magnesio stearato

### Rivestimento della compressa

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Triacetina

Titanio diossido (E171)

Macrogol

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Indigotina lacca di alluminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (calendarizzati) perforati per unità di dose in alluminio/alluminio contenenti 7 compresse. Ciascuna confezione contiene 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 o 84 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/581/002 (28 compresse)

EU/1/09/581/004 (7 compresse)

EU/1/09/581/006 (14 compresse)

EU/1/09/581/008 (84 compresse)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 Ottobre 2009

Data del rinnovo più recente: 06 Giugno 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato annualmente fino al rinnovo.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Resolor 1 mg compresse rivestite con film  
prucalopride

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di prucalopride (come succinato)

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 x 1 compresse rivestite con film  
14 x 1 compresse rivestite con film  
28 x 1 compresse rivestite con film  
84 x 1 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Resolor 1 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Resolor 2 mg compresse rivestite con film  
prucalopride

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di prucalopride (come succinato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

7 x 1 compresse rivestite con film  
14 x 1 compresse rivestite con film  
28 x 1 compresse rivestite con film  
84 x 1 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Resolor 2 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Resolor 1 mg compresse  
prucalopride

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

Lun Mar Mer Gio Ven Sab Dom

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Resolor 2 mg compresse  
prucalopride

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. ALTRO**

Lun Mar Mer Gio Ven Sab Dom

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### **Resolor 1 mg compresse rivestite con film** **Resolor 2 mg compresse rivestite con film** prucalopride

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Resolor e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Resolor
3. Come prendere Resolor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Resolor
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Resolor e a che cosa serve**

Resolor contiene il principio attivo prucalopride.

Resolor appartiene a un gruppo di medicinali che migliorano la motilità intestinale (procinetici gastrointestinali). Agisce sulla parete muscolare dell'intestino, aiutando a ripristinare il suo normale funzionamento. Resolor viene impiegato per il trattamento della costipazione cronica negli adulti nei quali i lassativi non funzionano correttamente.

Non utilizzare nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Resolor**

##### **Non prenda Resolor**

- se è allergico alla prucalopride o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se è sottoposto a dialisi renale,
- se soffre di perforazione o ostruzione della parete intestinale, grave infiammazione del tratto intestinale, quali morbo di Crohn, colite ulcerativa o megacolon/megaretto tossico.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Resolor.

Faccia particolare attenzione con Resolor e informi il medico:

- se soffre di una grave patologia renale,
- se soffre di una grave patologia epatica,
- se attualmente è sotto controllo medico per un grave problema di salute, quale una patologia cardiaca o polmonare, un disturbo mentale o a carico del sistema nervoso, cancro, AIDS o un disturbo ormonale.

In caso di diarrea grave la pillola contraccettiva potrebbe non funzionare correttamente: si consiglia quindi il ricorso a un metodo di contraccezione efficace supplementare. Vedere le istruzioni contenute nel foglio illustrativo della pillola contraccettiva che sta assumendo.

### **Altri medicinali e Resolor**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Resolor con cibi e bevande**

Resolor può essere preso con o senza cibi e bevande a qualsiasi ora del giorno.

### **Gravidanza e allattamento**

Resolor non è raccomandato durante la gravidanza.

- Informi il medico se è in gravidanza o sta programmando una gravidanza.
- Usi un metodo contraccettivo affidabile durante il trattamento con Resolor al fine di evitare una gravidanza.
- Se rimane incinta durante il trattamento con Resolor, informi il medico.

Durante l'allattamento la prucalopride può passare nel latte materno. L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con Resolor. Consulti il medico al riguardo.

Chieda consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Resolor influenzi la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, in alcuni casi Resolor può causare capogiri e stanchezza, in particolare nel primo giorno di trattamento e ciò può avere un effetto sulla guida e sull'uso di macchinari.

### **Resolor contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Resolor**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Continui a prendere Resolor ogni giorno per il tempo stabilito dal medico.

Il medico potrebbe voler rivalutare la sua condizione e il beneficio del trattamento prolungato dopo le prime 4 settimane e successivamente ad intervalli regolari.

La dose abituale di Resolor per la maggior parte dei pazienti è una compressa da 2 mg una volta al giorno.

Se lei ha più di 65 anni o ha una grave malattia del fegato, la dose di partenza è una compressa da 1 mg una volta al giorno; se necessario il medico può aumentare la dose a 2 mg una volta al giorno.

Il medico può anche raccomandare la dose inferiore di una compressa da 1 mg una volta al giorno se lei soffre di una grave patologia renale.

Prendere una dose superiore a quella raccomandata non aumenterà l'efficacia del medicinale.

Resolor è indicato soltanto per gli adulti e non deve essere assunto da bambini o adolescenti fino ai 18 anni.

### **Se prende più Resolor di quanto deve**

È importante attenersi alla dose prescritta dal medico. Se ha preso più Resolor di quanto prescritto, è possibile che si manifestino diarrea, mal di testa e/o nausea. In caso di diarrea si assicuri di bere acqua a sufficienza.

### **Se dimentica di prendere Resolor**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la dose successiva alla solita ora.

### **Se interrompe il trattamento con Resolor**

Se sospende Resolor, i sintomi della costipazione possono ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati si manifestano principalmente all'inizio del trattamento e solitamente scompaiono entro pochi giorni di trattamento continuato.

I seguenti effetti indesiderati si sono verificati molto comunemente (possono interessare più di 1 persona su 10): mal di testa, sensazioni di nausea, diarrea e dolore addominale.

I seguenti effetti indesiderati si sono verificati comunemente (possono interessare fino ad 1 persona su 10): diminuzione dell'appetito, capogiro, vomito, disturbi digestivi (dispepsia), flatulenza, borborigmi intestinali anomali, stanchezza.

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100): tremori, palpitazioni, sanguinamento rettale, aumento di frequenza della minzione (pollachiuria), febbre e senso di malessere. Se si manifestano palpitazioni, lo comunichi al medico.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Resolor**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione blister originale per proteggere dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Resolor**

Il principio attivo è la prucalopride.

Una compressa rivestita con film di Resolor 1 mg contiene 1 mg di prucalopride (come succinato).

Una compressa rivestita con film di Resolor 2 mg contiene 2 mg di prucalopride (come succinato).

Gli altri componenti sono:

Lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2), cellulosa microcristallina, silice colloidale diossido, magnesio stearato, ipromellosa, triacetina, titanio diossido (E171), macrogol. La compressa da 2 mg contiene anche ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), indigotina lacca di alluminio (E132).

#### **Descrizione dell'aspetto di Resolor e contenuto della confezione**

Le compresse di Resolor 1 mg rivestite con film sono compresse rotonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso "PRU 1" su un lato.

Le compresse di Resolor 2 mg rivestite con film sono compresse rotonde, di colore rosa, con impresso "PRU 2" su un lato.

Resolor è disponibile in blister (calendarizzato) perforato per unità di dose in alluminio/alluminio contenente 7 compresse. Ciascuna confezione contiene 7x1, 14x1, 28x1 o 84x1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited

Block 2 & 3 Miesian Plaza

50 – 58 Baggot Street Lower

Dublin 2

Irlanda

Tel: +44(0)1256 894 959

E-mail: [medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)

#### **Produttore**

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Belgio

Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen

I-04100 Borgo San Michele (Latina)

Italia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.