ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Resolor 1 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de prucaloprida (como succinato).

Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 142,5 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos biconvexos de cor branca ou esbranquiçada, arredondados, marcados com “PRU 1” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Resolor é indicado para o tratamento sintomático da obstipação crónica em adultos nos quais os laxantes deixaram de produzir o alívio adequado.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos: 2 mg uma vez ao dia com ou sem alimentos, a qualquer altura do dia.

Devido ao modo de ação específico da prucaloprida (estimulação da motilidade propulsora), não se prevê que doses acima de 2 mg ao dia venham a aumentar a eficácia.

Se a ingestão de prucaloprida uma vez ao dia não se revelar eficaz após 4 semanas de tratamento, o doente deverá ser reexaminado e os benefícios da continuação do tratamento deverão ser reconsiderados.

A eficácia da prucaloprida foi estabelecida em ensaios duplamente cegos controlados com placebo até 3 meses. A eficácia depois dos três meses não foi demonstrada em estudos controlados por placebo (ver secção 5.1). No caso de tratamento prolongado, o benefício deve ser reavaliado a intervalos regulares.

Populações especiais

Pessoas idosas (>65 anos): começar com 1 mg uma vez ao dia (ver secção 5.2); se necessário, a dose pode ser aumentada para 2 mg uma vez ao dia.

Doentes com compromisso renal: a dose para doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) é de 1 mg uma vez ao dia (ver secções 4.3 e 5.2). Não é necessário ajustar a dose para doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Doentes com compromisso hepático: doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh): começar com 1 mg uma vez ao dia que, se necessário, pode ser aumentado para 2 mg

para melhorar a eficácia, se a dose de 1 mg for bem tolerada (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário ajustar a dose para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

População pediátrica: Resolor não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 5.1).

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso renal que exija diálise.
- Perfuração ou obstrução intestinal devida a afeção funcional ou estrutural da parede do intestino, íleo paralítico, condições inflamatórias graves do trato intestinal, tais como a doença de Crohn, colite ulcerosa e megacólon/mega-retotóxicos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A excreção renal é a principal via de eliminação da prucaloprida (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso renal grave é recomendada uma dose de 1 mg (ver secção 4.2).

Devem tomar-se precauções ao prescrever Resolor a doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) devido aos dados limitados em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Existe informação limitada sobre a segurança e eficácia de Resolor para utilização em doentes com patologias graves concomitantes e clinicamente instáveis (por exemplo, doenças cardiovasculares, pulmonares, neurológicas ou afeções psiquiátricas, cancro ou SIDA e outras afeções endócrinas). A prescrição do Resolor a doentes com estas patologias deverá ser feita com precaução, especialmente quando utilizado em doentes com história de arritmias ou doença isquémica cardiovascular.

Em caso de diarreia grave, a eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida e é recomendada a utilização de um método contraceptivo adicional para evitar possíveis falhas da contraceção oral (ver a informação de prescrição do contraceptivo oral).

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A prucaloprida tem um baixo potencial de interação farmacocinética. É extensivamente excretada inalterada na urina (aproximadamente 60% da dose) e o metabolismo *in vitro* é muito lento.

A prucaloprida não demonstrou inibir atividades específicas do CYP450 em estudos *in vitro* em microssomas de fígado humano em concentrações terapeuticamente relevantes.

Embora a prucaloprida possa ser um fraco substrato para a glicoproteína-P (P-gp), não é um inibidor da P-gp em concentrações clinicamente relevantes.

Efeitos da prucaloprida na farmacocinética de outros medicamentos

Observou-se um aumento de 30% na concentração plasmática da eritromicina durante a administração concomitante de prucaloprida. O mecanismo desta interação não é claro.

A prucaloprida não teve efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da varfarina, digoxina, álcool, paroxetina ou contraceptivos orais.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética da prucaloprida

O cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor do CYP3A4 e da P-gp, aumentou a exposição sistêmica à prucaloprida em cerca de 40%. Este efeito é demasiado pequeno para ser clinicamente relevante. São de esperar interações de magnitude semelhante com outros inibidores potentes da P-gp, tais como o verapamilo, a ciclosporina A e a quinidina.

Doses terapêuticas de probenecida, cimetidina, eritromicina e paroxetina não afetaram a farmacocinética da prucaloprida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com a prucaloprida.

Gravidez

Existe um número limitado de dados sobre a utilização de prucaloprida em mulheres grávidas. Foram observados casos de aborto espontâneo durante os ensaios clínicos; contudo, verificando-se a presença de outros fatores de risco, a relação com a prucaloprida é desconhecida. Os ensaios em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (incluindo gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal) (ver secção 5.3). O Resolor não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Um estudo em seres humanos demonstrou que prucaloprida é excretada no leite materno. Em doses terapêuticas, não se prevê que o Resolor exerça efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados com o leite materno. Na ausência de dados em seres humanos sobre mulheres que amamentaram ativamente durante a toma de Resolor, deve tomar-se a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com Resolor, considerando o benefício da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Os ensaios em animais indicam que não há efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Resolor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos, uma vez que foram observadas tonturas e fadiga nos estudos clínicos, em especial durante o primeiro dia de tratamento (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Numa análise integrada de 17 estudos duplamente cegos, controlados com placebo, Resolor foi administrado oralmente a cerca de 3.300 doentes com obstipação crónica. Destes, mais de 1.500 doentes receberam a dose diária recomendada de 2 mg de Resolor, enquanto aproximadamente 1.360 doentes foram tratados com 4 mg de prucaloprida por dia. As reações adversas mais frequentes associadas à terapêutica com 2 mg de Resolor foram dores de cabeça (17,8%) e sintomas gastrointestinais [dor abdominal (13,7%), náuseas (13,7%) e diarreia (12,0%)]. As reações adversas ocorreram predominantemente no início da terapêutica e, em geral, desapareceram no prazo de alguns dias com a continuação do tratamento. Outras reações adversas foram comunicadas ocasionalmente. A maioria das reações adversas foi de intensidade ligeira a moderada.

Lista tabelada de reações adversas

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados nos ensaios clínicos controlados com a dose recomendada de 2 mg com frequências correspondentes a muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$), muito raros ($<1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são calculadas com base na análise integrada de 17 ensaios clínicos duplamente cegos, controlados com placebo.

Tabela 1: Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) associadas ao Resolor		
Classes de Sistemas de Órgãos	Categoria da Incidência	Reação Adversa Medicamentosa
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Tremores, enxaqueca
Cardiopatias	Pouco frequentes	Palpitações
Afeções do ouvido e labirinto	Pouco frequentes	Vertigens
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia, dor abdominal
	Frequentes	Vómitos, dispepsia, flatulência, sons gastrointestinais anormais
	Pouco frequentes	Hemorragia retal
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Polaquiúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
	Pouco frequentes	Pirexia, mal-estar geral

Descrição de certas reações adversas

Após o primeiro dia de tratamento, as reações adversas mais frequentes foram comunicadas em frequências semelhantes (incidência não superior a 1% de diferença entre a prucaloprida e o placebo) durante as terapêuticas com o Resolor e com o placebo, à exceção das náuseas e da diarreia, que ocorreram com maior frequência durante o tratamento com Resolor, mas de maneira menos acentuada (diferenças na incidência entre o Resolor e o placebo de 1,3% e 3,4%, respetivamente).

Foram relatadas palpitações em 0,7% dos doentes tratados com o placebo, em 0,9% dos doentes tratados com 1 mg de prucaloprida, em 0,9% dos doentes tratados com 2 mg de prucaloprida e em 1,9% dos doentes tratados com 4 mg de prucaloprida. A maioria dos doentes continuou a usar a prucaloprida. Tal como acontece com qualquer novo sintoma, os doentes devem informar o seu médico sobre a ocorrência de novas palpitações.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Num ensaio em voluntários saudáveis, o tratamento com prucaloprida foi bem tolerado quando administrado num regime de titulação até 20 mg uma vez ao dia (10 vezes a dose terapêutica recomendada). Uma sobredosagem pode resultar em sintomas provenientes de uma exacerbação dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos da prucaloprida, e estes incluem: dores de cabeça, náuseas e diarreia. Não há tratamento específico disponível para a sobredosagem com Resolor. No caso da ocorrência de uma sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte instituídas, conforme necessário. A extensa perda de líquidos por diarreia ou vômitos pode obrigar à correção das perturbações eletrolíticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para a obstipação, código ATC: A06AX05.

Mecanismo de ação

A prucaloprida é uma dihidrobenzofurancarboxamida com efeitos gastrointestinais pró-cinéticos. A prucaloprida é um agonista com elevada afinidade para o recetor da serotonina (5-HT₄), o que provavelmente explica os seus efeitos pró-cinéticos. A afinidade para outros recetores foi detetada *in vitro* apenas em concentrações superiores, no mínimo, em 150 vezes à sua afinidade para o recetor da 5-HT₄. Nos ratos, a prucaloprida *in vivo* em doses acima de 5 mg/kg (30-70 vezes a exposição clínica e acima deste valor) induziu a hiperprolactinemia causada por um efeito antagonista ao recetor D2.

Nos cães, a prucaloprida altera os padrões de motilidade do colón através da estimulação do recetor da serotonina do tipo 5-HT₄. A prucaloprida estimula a motilidade do colón proximal, aumenta a motilidade gastroduodenal e acelera o esvaziamento gástrico retardado. Para além disso, induz movimentos peristálticos intensos. Estes são equivalentes ao peristaltismo do bolo fecal nos seres humanos e proporcionam o movimento intestinal para eliminação das fezes. Nos cães, os efeitos observados no trato gastrointestinal são sensíveis ao bloqueio com antagonistas seletivos dos recetores da 5-HT₄, o que ilustra que tais efeitos são exercidos através da ação seletiva sobre estes recetores.

Estes efeitos farmacodinâmicos da prucaloprida foram confirmados em indivíduos humanos com obstipação crónica, através de manometria, num estudo aberto, aleatório, cruzado, com avaliador "cego", que investigou o efeito de 2 mg de prucaloprida e um laxante osmótico sobre a motilidade do cólon, como determinado pelo número de contrações propulsoras de alta amplitude no cólon (CPAAs, também conhecidas como movimentos peristálticos intensos). Comparativamente com um tratamento de obstipação que funcione por ação osmótica, a estimulação procinética com a prucaloprida aumentou a motilidade colónica, como medido pelo número de CPAAs nas primeiras 12 horas após a toma do medicamento experimental. A importância clínica ou benefício deste mecanismo de ação, em comparação com outros laxantes, não foram investigados.

Eficácia e segurança clínicas

População adulta

A eficácia de Resolor foi estabelecida em três ensaios duplamente cegos controlados com placebo, aleatórios e multicêntricos, durante 12 semanas, em indivíduos com obstipação crónica (n=1279 pessoas tratadas com Resolor, 1124 mulheres e 155 homens). As doses de Resolor estudadas em cada um destes três ensaios incluíam 2 mg e 4 mg uma vez ao dia. O objetivo primário de eficácia foi a proporção (%) de indivíduos que alcançaram a normalização das evacuações definida como uma média de três ou mais evacuações espontâneas e completas (SCBM) por semana durante o período de duração do tratamento (12 semanas).

A proporção de doentes do sexo feminino, nas quais os laxantes não proporcionaram um alívio adequado, tratada com a dose recomendada de 2 mg de Resolor (n=458), que atingiu uma média de SCBM ≥ 3 por semana foi de 31,0% (semana 4) e 24,7% (semana 12), contra 8,6% (semana 4) e 9,2% (semana 12) com placebo. O objetivo secundário de eficácia mais importante, melhoria clinicamente significativa de SCBM ≥ 1 por semana, foi conseguido em 51,0% (semana 4) e 44,2% (semana 12) das doentes tratadas com 2 mg de Resolor contra 21,7% (semana 4) e 22,6% (semana 12) das doentes tratadas com placebo.

O efeito de Resolor nos movimentos intestinais espontâneos (SBM) também demonstrou ser estatisticamente superior ao do placebo para a porção de doentes que apresentou um aumento ≥ 1 SBM/semana durante o período de tratamento de 12 semanas. Na semana 12, 68,3% dos doentes tratados com 2 mg de prucaloprida teve um aumento médio ≥ 1 SBM/semana em relação a 37,0% dos doentes medicados com placebo ($p < 0,001$ vs. placebo).

Em todos os três ensaios, o tratamento com Resolor resultou também em melhorias significativas num conjunto de medições de sintomas (PAC-SYM), conjunto este validado e específico para a doença, que incluem sintomas abdominais (distensão, desconforto, dores e cólicas), fecais (movimentos intestinais incompletos, falso alarme, esforço, fezes muito duras ou muito pequenas) e retais (movimentos intestinais dolorosos, ardor, hemorragia/rutura), determinados na semana 4 e na semana 12. Na Semana 4, a proporção de doentes com uma melhoria ≥ 1 em relação ao valor inicial das subescalas do PAC-SYM dos sintomas abdominais, fecais e retais foi respetivamente de 41,3%; 41,6% e de 31,3% em doentes tratados com 2 mg de Resolor em comparação com 26,9%; 24,4% e 22,9% com doentes medicados com placebo. Observaram-se resultados semelhantes na Semana 12: respetivamente 43,4%; 42,9% e 31,7% nos doentes tratados com 2 mg de Resolor em relação a 26,9%; 27,2% e 23,4% em doentes medicados com placebo ($p < 0,001$ vs. placebo).

Um benefício significativo sobre uma série de medições da Qualidade de Vida, como o grau de satisfação com o tratamento e com os hábitos intestinais, desconforto físico e psicossocial e inquietações e preocupações, também foi observado nos momentos de avaliação nas semanas 4 e 12. Na Semana 4, a proporção de doentes com uma melhoria ≥ 1 em relação ao valor inicial na subescala da satisfação da Avaliação da Obstipação pelos Doentes-Qualidade de Vida (PAC-QOL - *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*) foi de 47,7% em doentes tratados com 2 mg de Resolor em comparação com 20,2% em doentes medicados com placebo. Observaram-se resultados semelhantes na Semana 12: 46,9% nos doentes tratados com 2 mg de Resolor em relação a 19,0% em doentes medicados com placebo ($p < 0,001$ vs. placebo).

Além disso, a eficácia, segurança e tolerabilidade de Resolor em doentes do sexo masculino com obstipação crónica foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatório, duplamente cego e controlado com placebo durante 12 semanas (N=370). O objetivo primário do estudo foi atingido: uma percentagem mais elevada e estatisticamente relevante de indivíduos no grupo de Resolor (37,9%) teve uma média de ≥ 3 de evacuações espontâneas e completas (SCBM)/semana comparativamente aos indivíduos no grupo de tratamento com placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) durante um período de tratamento duplamente cego de 12 semanas. O perfil de segurança de Resolor foi consistente com o que foi visto em doentes do sexo feminino.

Estudo a longo prazo

A eficácia e segurança de Resolor em doentes (com idade ≥ 18) com obstipação crónica foram avaliadas num estudo duplamente cego, controlado com placebo, aleatório e multicêntrico, durante 24 semanas (N=361). A proporção de doentes com uma frequência semanal média de ≥ 3 de evacuações espontâneas e completas (SCBM) (isto é, com resposta) durante a fase de tratamento duplamente cego de 24 semanas não foi estatisticamente diferente ($p = 0,367$) entre o grupo de tratamento de Resolor (25,1%) e do placebo (20,7%). A diferença entre os grupos de tratamento na frequência semanal média de ≥ 3 SCBM não foi estatisticamente significativa durante as Semanas 1-12, o que revela inconsistência em relação a 5 outros estudos duplamente cegos, controlados com placebo, aleatórios e multicêntricos com 12 semanas de duração que demonstraram eficácia neste ponto temporal em doentes adultos. Por conseguinte, este estudo é considerado inconclusivo em relação à eficácia. No entanto, a totalidade de dados, incluindo os outros estudos duplamente cegos,

controlados com placebo com 12 semanas de duração, sustenta a eficácia de Resolor. O perfil de segurança de Resolor neste estudo de 24 semanas foi consistente com o que foi visto nos anteriores estudos de 12 semanas.

Resolor não demonstrou provocar o fenômeno de exacerbação ou induzir a dependência.

Ensaio QT aprofundado

Foi realizado um ensaio QT aprofundado para avaliar os efeitos de Resolor sobre o intervalo QT nas doses terapêutica (2 mg) e supratrapêutica (10 mg) e em comparação com os efeitos do placebo e um controlo positivo. Este ensaio não demonstrou diferenças significativas entre Resolor e o placebo, em qualquer dose, com base nas médias das medições do QT e nas análises dos valores anómalos. Isto confirmou os resultados de dois ensaios do QT controlados com o placebo. Nos ensaios clínicos duplamente cegos, a incidência de acontecimentos adversos relacionados com o QT e de arritmias ventriculares foi baixa e comparável à do placebo.

População pediátrica

A eficácia e segurança de Resolor em doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 6 meses e os 18 anos) com obstrução funcional foram avaliadas num estudo de dupla ocultação, controlado com placebo (N=213) de 8 semanas seguido de um estudo aberto controlado com comparador (polietilenoglicol 4000) de 16 semanas até 24 semanas (N=197). A dose inicial administrada foi 0,04 mg/kg/dia, titulada entre 0,02 e 0,06 mg/kg/dia (até um máximo de 2 mg por dia) para crianças com peso $\leq$ 50 kg, administrada como uma solução oral de Resolor ou a dose correspondente de placebo. As crianças com peso $>$ 50 kg receberam 2 mg/dia em comprimidos de Resolor ou a dose correspondente de placebo.

A resposta ao tratamento foi definida como tendo uma média de $\geq$ 3 movimentos intestinais espontâneos (SBM) por semana e um número médio de episódio de incontinência fecal de $\leq$ 1 em 2 semanas. Os resultados do estudo não revelaram quaisquer diferenças na eficácia entre Resolor e o placebo com taxas de resposta de 17% e 17,6%, respetivamente (P=0,9002). Resolor foi geralmente bem tolerado. A incidência de indivíduos com, pelo menos, 1 acontecimento adverso emergente do tratamento (AAET) foi similar entre o grupo de tratamento com Resolor (69,8%) e o grupo de tratamento com placebo (60,7%). Em termos globais, o perfil de segurança de Resolor nas crianças foi idêntico ao observado nos adultos.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A prucaloprida é rapidamente absorvida; após uma dose oral única de 2 mg em indivíduos saudáveis, a $C_{\text{máx}}$ foi alcançada em 2-3 horas. A biodisponibilidade oral absoluta é $>$ 90%. A ingestão concomitante de alimentos não influencia a biodisponibilidade oral da prucaloprida.

Distribuição

A prucaloprida é amplamente distribuída e tem um volume de distribuição no estado estacionário ($V_{d_{ss}}$) de 567 litros. A ligação da prucaloprida às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%.

Biotransformação

O metabolismo não é a principal via de eliminação da prucaloprida. O metabolismo *in vitro* do fígado humano é muito lento e são encontradas apenas pequenas quantidades de metabolitos. Num ensaio em seres humanos com doses orais de prucaloprida radiomarcadas, foram recuperadas pequenas quantidades de sete metabolitos na urina e nas fezes. O metabolito mais importante quantitativamente em excrementos, R107504, é responsável por 3,2% e 3,1% da dose na urina e nas fezes, respetivamente. Outros metabolitos identificados e quantificados na urina e nas fezes são o R084536 (formado por O-desaquilação) responsável por 3% da dose, e os produtos da hidroxilação (3% da dose) e N-oxidação (2% da dose). A substância ativa inalterada constituiu cerca de 92-94% da radioatividade total no plasma. O R107504, o R084536 e o R104065 (formados por O-desmetilação) foram identificados como metabolitos plasmáticos menores.

Eliminação

Uma grande fração da substância ativa é excretada na forma inalterada (na urina, 60-65% da dose administrada e cerca de 5% nas fezes). A excreção renal da prucaloprida inalterada envolve tanto a filtração passiva como a secreção ativa. A depuração plasmática da prucaloprida tem valores médios de 317 ml/min. A sua semi-vida terminal é de cerca de 24 horas. O estado estacionário é alcançado dentro de três a quatro dias. Durante o tratamento com 2 mg de prucaloprida uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário oscilam entre os valores mínimos e máximos de 2,5 e 7,0 ng/ml, respetivamente. A taxa de acumulação após a dose uma vez ao dia variou de 1,9 a 2,3. A farmacocinética da prucaloprida é proporcional à dose dentro e fora do intervalo terapêutico (em ensaios até 20 mg). A prucaloprida uma vez ao dia (o.d.) exhibe uma cinética independente do tempo durante o tratamento prolongado.

Populações especiais

Farmacocinética populacional

Uma análise farmacocinética populacional revelou que a depuração total aparente da prucaloprida estava correlacionada com a depuração da creatinina, mas que a idade, o peso corporal, o sexo ou a raça não exerceram qualquer influência.

Pessoas idosas (>65 anos)

Após uma dose diária de 1 mg, o pico das concentrações plasmáticas e a área sob a curva (AUC) da prucaloprida em pessoas idosas foram 26% a 28% mais elevados do que em adultos jovens. Este efeito pode ser atribuído a uma diminuição da função renal em pessoas idosas.

Disfunção renal

Em comparação com indivíduos com função renal normal, as concentrações plasmáticas da prucaloprida após uma dose única de 2 mg foram, em média, 25% e 51% mais elevadas nos indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado, (Cl_{CR} 50-79 ml/min.) e (Cl_{CR} 25-49 ml/min.), respetivamente. Nos indivíduos com compromisso renal grave ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min.), as concentrações plasmáticas foram 2,3 vezes os níveis observados nos indivíduos saudáveis (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

A eliminação não-renal contribui para cerca de 35% da eliminação total. Num pequeno estudo farmacocinético, a $C_{máx}$ e a AUC da prucaloprida foram, em média, 10-20% mais elevadas em doentes com compromisso hepático moderado a grave em comparação com indivíduos saudáveis (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, de acordo com ensaios convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Um conjunto alargado de ensaios de farmacologia de segurança, com especial ênfase nos parâmetros cardiovasculares, não mostrou alterações relevantes na hemodinâmica e nos parâmetros derivados do ECG (QTc), com a exceção de um ligeiro aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial observado em porcos sedados após administração intravenosa, e um aumento da tensão arterial em cães não sedados após administração intravenosa em bólus, o que não foi observado tanto nos cães sedados como após a administração oral em cães atingindo níveis plasmáticos semelhantes. Um estudo de toxicidade subcutânea neonatal/juvenil, realizado em ratos com 7-55 dias de idade, resultou num NOAEL de 10 mg/kg/dia. Os rácios de exposição da AUC_{0-24h} no NOAEL versus crianças humanas (que receberam doses de aproximadamente 0,04 mg/kg/dia) variaram entre 21 e 71, proporcionando margens de segurança adequadas para a dose clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento dos comprimidos

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens do tipo dose única feitas em alumínio/alumínio perfurado (calendarizadas) contendo 7 comprimidos. Cada caixa contém 7x1, 14x1, 28 x1 ou 84 x 1 comprimidos individuais revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/581/001 (28 comprimidos)

EU/1/09/581/003 (7 comprimidos)

EU/1/09/581/005 (14 comprimidos)

EU/1/09/581/007 (84 comprimidos)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de outubro de 2009

Data da última renovação: 06 de junho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Resolor 2 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de prucaloprida (como succinato).

Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 156,75 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos biconvexos cor-de-rosa, arredondados, marcados com “PRU 2” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Resolor é indicado para o tratamento sintomático da obstipação crónica em adultos nas quais os laxantes deixaram de produzir o alívio adequado.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos: 2 mg uma vez ao dia com ou sem alimentos, a qualquer altura do dia.

Devido ao modo de ação específico da prucaloprida (estimulação da motilidade propulsora), não se prevê que doses acima de 2 mg ao dia venham a aumentar a eficácia.

Se a ingestão de prucaloprida uma vez ao dia não se revelar eficaz após 4 semanas de tratamento, o doente deverá ser reexaminado e os benefícios da continuação do tratamento deverão ser reconsiderados.

A eficácia da prucaloprida foi estabelecida em ensaios duplamente cegos controlados com placebo até 3 meses. A eficácia depois dos três meses não foi demonstrada em estudos controlados por placebo (ver secção 5.1). No caso de tratamento prolongado, o benefício deve ser reavaliado a intervalos regulares.

Populações especiais

Pessoas idosas (>65 anos): começar com 1 mg uma vez ao dia (ver secção 5.2); se necessário, a dose pode ser aumentada para 2 mg uma vez ao dia.

Doentes com compromisso renal: a dose para doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) é de 1 mg uma vez ao dia (ver secções 4.3 e 5.2). Não é necessário ajustar a dose para doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Doentes com compromisso hepático: doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) começar com 1 mg uma vez ao dia que, se necessário, pode ser aumentado para 2 mg para melhorar a eficácia e se a dose de 1 mg for bem tolerada (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário ajustar a dose para doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado.

População pediátrica: Resolor não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 5.1).

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso renal que exija diálise.
- Perfuração ou obstrução intestinal devida a afeção funcional ou estrutural da parede do intestino, íleo paralítico, condições inflamatórias graves do trato intestinal, tais como a doença de Crohn, colite ulcerosa e megacólon/mega-retotóxicos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A excreção renal é a principal via de eliminação da prucaloprida (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso renal grave é recomendada uma dose de 1 mg (ver secção 4.2).

Devem tomar-se precauções ao prescrever Resolor a doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) devido aos dados limitados em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

Existe informação limitada sobre a segurança e eficácia de Resolor para utilização em doentes com patologias graves concomitantes e clinicamente instáveis (por exemplo, doenças cardiovasculares, pulmonares, neurológicas ou afeções psiquiátricas, cancro ou SIDA e outras afeções endócrinas). A prescrição do Resolor a doentes com estas patologias deverá ser feita com precaução, especialmente quando utilizado em doentes com história de arritmias ou doença isquémica cardiovascular.

Em caso de diarreia grave, a eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida e é recomendada a utilização de um método contraceptivo adicional para evitar possíveis falhas da contraceção oral (ver a informação de prescrição do contraceptivo oral).

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A prucaloprida tem um baixo potencial de interação farmacocinética. É extensivamente excretada inalterada na urina (aproximadamente 60% da dose) e o metabolismo *in vitro* é muito lento.

A prucaloprida não demonstrou inibir atividades específicas do CYP450 em estudos *in vitro* em microssomas de fígado humano em concentrações terapeuticamente relevantes.

Embora a prucaloprida possa ser um fraco substrato para a glicoproteína-P (P-gp), não é um inibidor da P-gp em concentrações clinicamente relevantes.

Efeitos da prucaloprida na farmacocinética de outros medicamentos

Observou-se um aumento de 30% na concentração plasmática da eritromicina durante a administração concomitante de prucaloprida. O mecanismo desta interação não é claro.

A prucaloprida não teve efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética da varfarina, digoxina, álcool, paroxetina ou contraceptivos orais.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética da prucaloprida

O cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia), um potente inibidor do CYP3A4 e da P-gp, aumentou a exposição sistêmica à prucaloprida em cerca de 40%. Este efeito é demasiado pequeno para ser clinicamente relevante. São de esperar interações de magnitude semelhante com outros inibidores potentes da P-gp, tais como o verapamil, a ciclosporina A e a quinidina.

Doses terapêuticas de probenecida, cimetidina, eritromicina e paroxetina não afetaram a farmacocinética da prucaloprida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com a prucaloprida.

Gravidez

Existe um número limitado de dados sobre a utilização de prucaloprida em mulheres grávidas. Foram observados casos de aborto espontâneo durante os ensaios clínicos; contudo, verificando-se a presença de outros fatores de risco, a relação com a prucaloprida é desconhecida. Os ensaios em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita toxicidade reprodutiva (incluindo gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal) (ver secção 5.3). O Resolor não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Amamentação

Um estudo em seres humanos demonstrou que prucaloprida é excretada no leite materno. Em doses terapêuticas, não se prevê que o Resolor exerça efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados com o leite materno. Na ausência de dados em seres humanos sobre mulheres que amamentaram ativamente durante a toma de Resolor, deve tomar-se a decisão de interromper a amamentação ou descontinuar o tratamento com Resolor, considerando o benefício da amamentação para o lactente e o benefício do tratamento para a mulher.

Fertilidade

Os ensaios em animais indicam que não há efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Resolor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos, uma vez que foram observadas tonturas e fadiga nos ensaios clínicos, em especial durante o primeiro dia de tratamento (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Numa análise integrada de 17 estudos duplamente cegos, controlados com placebo, Resolor foi administrado oralmente a cerca de 3.300 doentes com obstipação crónica. Destes, mais de 1.500 doentes receberam a dose diária recomendada de 2 mg de Resolor, enquanto aproximadamente 1.360 doentes foram tratados com 4 mg de prucaloprida por dia. As reações adversas mais frequentes associadas à terapêutica com 2 mg de Resolor foram dores de cabeça (17,8%) e sintomas gastrointestinais [dor abdominal (13,7%), náuseas (13,7%) e diarreia (12,0%)]. As reações adversas ocorreram predominantemente no início da terapêutica e, em geral, desapareceram no prazo de alguns dias com a continuação do tratamento. Outras reações adversas foram comunicadas ocasionalmente. A maioria das reações adversas foi de intensidade ligeira a moderada.

Lista tabelada de reações adversas

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados nos ensaios clínicos controlados com a dose recomendada de 2 mg com frequências correspondentes a muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1000$), muito raros ($<1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são calculadas com base na análise integrada de 17 ensaios clínicos duplamente cegos, controlados com placebo.

Tabela 1: Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) associadas ao Resolor		
Classes de Sistemas de Órgãos	Categoria da Incidência	Reação Adversa Medicamentosa
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Tremores, enxaqueca
Cardiopatias	Pouco frequentes	Palpitações
Afeções do ouvido e labirinto	Pouco frequentes	Vertigens
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas, diarreia, dor abdominal
	Frequentes	Vômitos, dispepsia, flatulência, sons gastrointestinais anormais
	Pouco frequentes	Hemorragia retal
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Polaquiúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
	Pouco frequentes	Pirexia, mal-estar geral

Descrição de certas reações adversas

Após o primeiro dia de tratamento, as reações adversas mais frequentes foram comunicadas em frequências semelhantes (incidência não superior a 1% de diferença entre a prucaloprida e o placebo) durante as terapêuticas com o Resolor e com o placebo, à exceção das náuseas e da diarreia, que ocorreram com maior frequência durante o tratamento com Resolor, mas de maneira menos acentuada (diferenças na incidência entre o Resolor e o placebo de 1,3% e 3,4%, respetivamente).

Foram relatadas palpitações em 0,7% dos doentes tratados com o placebo, em 0,9% dos doentes tratados com 1 mg de prucaloprida, em 0,9% dos doentes tratados com 2 mg de prucaloprida e em 1,9% dos doentes tratados com 4 mg de prucaloprida. A maioria dos doentes continuou a usar a prucaloprida. Tal como acontece com qualquer novo sintoma, os doentes devem informar o seu médico sobre a ocorrência de novas palpitações.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Num ensaio em voluntários saudáveis, o tratamento com prucaloprida foi bem tolerado quando administrado num regime de titulação até 20 mg uma vez ao dia (10 vezes a dose terapêutica recomendada). Uma sobredosagem pode resultar em sintomas provenientes de uma exacerbação dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos da prucaloprida, e estes incluem: dores de cabeça, náuseas e diarreia. Não há tratamento específico disponível para a sobredosagem com Resolor. No caso da ocorrência de uma sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte instituídas, conforme necessário. A extensa perda de líquidos por diarreia ou vômitos pode obrigar à correção das perturbações eletrolíticas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para a obstipação, código ATC: A06AX05.

Mecanismo de ação

A prucaloprida é uma di-hidrobenzofurancarboxamida com efeitos gastrointestinais pró-cinéticos. A prucaloprida é um agonista com elevada afinidade para o recetor da serotonina (5-HT₄), o que provavelmente explica os seus efeitos pró-cinéticos. A afinidade para outros recetores foi detetada *in vitro* apenas em concentrações superiores, no mínimo, em 150 vezes à sua afinidade para o recetor da 5-HT₄. Nos ratos, a prucaloprida *in vivo* em doses acima de 5 mg/kg (30-70 vezes a exposição clínica e acima deste valor) induziu a hiperprolactinemia causada por um efeito antagonista ao recetor D2.

Nos cães, a prucaloprida altera os padrões de motilidade do colón através da estimulação do recetor da serotonina do tipo 5-HT₄. A prucaloprida estimula a motilidade do colón proximal, aumenta a motilidade gastroduodenal e acelera o esvaziamento gástrico retardado. Para além disso, induz movimentos peristálticos intensos. Estes são equivalentes ao peristaltismo do bolo fecal nos seres humanos e proporcionam o movimento intestinal para eliminação das fezes. Nos cães, os efeitos observados no trato gastrointestinal são sensíveis ao bloqueio com antagonistas seletivos dos recetores da 5-HT₄, o que ilustra que tais efeitos são exercidos através da ação seletiva sobre estes recetores.

Estes efeitos farmacodinâmicos da prucaloprida foram confirmados em indivíduos humanos com obstipação crónica, através de manometria, num estudo aberto, aleatório, cruzado, com avaliador "cego", que investigou o efeito de 2 mg de prucaloprida e um laxante osmótico sobre a motilidade colónica, como determinado pelo número de contrações propulsoras de alta amplitude no cólon (CPAA, também conhecidas como movimentos peristálticos intensos). Comparativamente com um tratamento de obstipação que funcione por ação osmótica, a estimulação procinética com a prucaloprida aumentou a motilidade colónica, como medido pelo número de CPAA nas primeiras 12 horas após a toma do medicamento experimental. A importância clínica ou benefício deste mecanismo de ação, em comparação com outros laxantes, não foram investigados.

Eficácia e segurança clínicas

População adulta

A eficácia de Resolor foi estabelecida em três ensaios duplamente cegos controlados com placebo, aleatórios e multicêntricos, durante 12 semanas, em indivíduos com obstipação crónica (n=1279 pessoas tratadas com Resolor, 1124 mulheres e 155 homens). As doses de Resolor estudadas em cada um destes três ensaios incluíam 2 mg e 4 mg uma vez ao dia. O objetivo primário de eficácia foi a proporção (%) de indivíduos que alcançaram a normalização das evacuações definida como uma média de três ou mais evacuações espontâneas e completas (SCBM) por semana durante o período de duração do tratamento (12 semanas).

A proporção de doentes do sexo feminino, nas quais os laxantes não proporcionaram um alívio adequado, tratada com a dose recomendada de 2 mg de Resolor (n=458), que atingiu uma média de SCBM ≥ 3 por semana foi de 31,0% (semana 4) e 24,7% (semana 12), contra 8,6% (semana 4) e 9,2% (semana 12) com placebo. O objetivo secundário de eficácia mais importante, melhoria clinicamente significativa de SCBM ≥ 1 por semana, foi conseguido em 51,0% (semana 4) e 44,2% (semana 12) das doentes tratadas com 2 mg de Resolor contra 21,7% (semana 4) e 22,6% (semana 12) das doentes tratadas com placebo.

O efeito de Resolor nos movimentos intestinais espontâneos (SBM) também demonstrou ser estatisticamente superior ao do placebo para a porção de doentes que apresentou um aumento ≥ 1 SBM/semana durante o período de tratamento de 12 semanas. Na semana 12, 68,3% dos doentes tratados com 2 mg de Resolor teve um aumento médio ≥ 1 SBM/semana em relação a 37,0% dos doentes medicados com placebo ($p < 0,001$ vs. placebo).

Em todos os três ensaios, o tratamento com Resolor resultou também em melhorias significativas num conjunto de medições de sintomas (PAC-SYM), conjunto este validado e específico para a doença, que incluem sintomas abdominais (distensão, desconforto, dores e cólicas), fecais (movimentos intestinais incompletos, falso alarme, esforço, fezes muito duras ou muito pequenas) e retais (movimentos intestinais dolorosos, ardor, hemorragia/rutura), determinados na semana 4 e na semana 12. Na Semana 4, a proporção de doentes com uma melhoria ≥ 1 em relação ao valor inicial das subescalas do PAC-SYM dos sintomas abdominais, fecais e retais foi respetivamente de 41,3%; 41,6% e de 31,3% em doentes tratados com 2 mg de Resolor em comparação com 26,9%; 24,4% e 22,9% com doentes medicados com placebo. Observaram-se resultados semelhantes na Semana 12: respetivamente 43,4%; 42,9% e 31,7% nos doentes tratados com 2 mg de Resolor em relação a 26,9%; 27,2% e 23,4% em doentes medicados com placebo ($p < 0,001$ vs. placebo).

Um benefício significativo sobre uma série de medições da Qualidade de Vida, como o grau de satisfação com o tratamento e com os hábitos intestinais, desconforto físico e psicossocial e inquietações e preocupações, também foi observado nos momentos de avaliação nas semanas 4 e 12. Na Semana 4, a proporção de doentes com uma melhoria ≥ 1 em relação ao valor inicial na subescala da satisfação da Avaliação da Obstipação pelos Doentes-Qualidade de Vida (PAC-QOL - *Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*) foi de 47,7% em doentes tratados com 2 mg de Resolor em comparação com 20,2% em doentes medicados com placebo. Observaram-se resultados semelhantes na Semana 12: 46,9% nos doentes tratados com 2 mg de Resolor em relação a 19,0% em doentes medicados com placebo ($p < 0,001$ vs. placebo).

Além disso, a eficácia, segurança e tolerabilidade de Resolor em doentes do sexo masculino com obstipação crónica foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatório, duplamente cegos e controlado com placebo durante 12 semanas (N=370). O objetivo primário do estudo foi atingido: uma percentagem mais elevada e estatisticamente relevante de indivíduos no grupo de Resolor (37,9%) teve uma média de ≥ 3 de evacuações espontâneas e completas (SCBM)/semana comparativamente aos indivíduos no grupo de tratamento com placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) durante um período de tratamento duplamente cego de 12 semanas. O perfil de segurança de Resolor revelou consistência com o que foi visto em doentes do sexo feminino.

Estudo a longo prazo

A eficácia e segurança de Resolor em doentes (com idade ≥ 18) com obstipação crónica foram avaliadas num estudo duplamente cego, controlado com placebo, aleatório e multicêntrico, durante 24 semanas (N=361). A proporção de doentes com uma frequência semanal média de ≥ 3 de evacuações espontâneas e completas (SCBM) (isto é, com resposta) durante a fase de tratamento duplamente cego de 24 semanas não foi estatisticamente diferente ($p = 0,367$) entre o grupo de tratamento de Resolor (25,1%) e do placebo (20,7%). A diferença entre os grupos de tratamento na frequência semanal média de ≥ 3 SCBM não foi estatisticamente significativa durante as Semanas 1-12, o que revela inconsistência em relação a 5 outros estudos duplamente cegos, controlados com placebo, aleatórios e multicêntricos com 12 semanas de duração que demonstraram eficácia neste ponto temporal em doentes adultos. Por conseguinte, este estudo é considerado inconclusivo em relação à eficácia. No entanto, a totalidade de dados, incluindo os outros estudos duplamente cegos,

controlados com placebo com 12 semanas de duração, sustenta a eficácia de Resolor. O perfil de segurança de Resolor neste estudo de 24 semanas foi consistente com o que foi visto nos anteriores estudos de 12 semanas.

O Resolor não demonstrou provocar o fenómeno de exacerbação ou induzir a dependência.

Estudo de QT aprofundado

Foi realizado um ensaio QT aprofundado para avaliar os efeitos de Resolor sobre o intervalo QT nas doses terapêutica (2 mg) e supraterapêutica (10 mg) e em comparação com os efeitos do placebo e um controlo positivo. Este ensaio não demonstrou diferenças significativas entre Resolor e o placebo, em qualquer dose, com base nas médias das medições do QT e nas análises dos valores anómalos. Isto confirmou os resultados de dois ensaios do QT controlados com o placebo. Nos ensaios clínicos duplamente cegos, a incidência de acontecimentos adversos relacionados com o QT e arritmias ventriculares foi baixa e comparável à do placebo.

População pediátrica

A eficácia e segurança de Resolor em doentes pediátricos (com idades compreendidas entre os 6 meses e os 18 anos) com obstrução funcional foram avaliadas num estudo de dupla ocultação, controlado com placebo (N=213) de 8 semanas seguido de um estudo aberto controlado com comparador (polietilenoglicol 4000) de 16 semanas até 24 semanas (N=197). A dose inicial administrada foi 0,04 mg/kg/dia, titulada entre 0,02 e 0,06 mg/kg/dia (até um máximo de 2 mg por dia) para crianças com peso $\leq$ 50 kg, administrada como uma solução oral de Resolor ou a dose correspondente de placebo. As crianças com peso $>$ 50 kg receberam 2 mg/dia em comprimidos de Resolor ou a dose correspondente de placebo.

A resposta ao tratamento foi definida como tendo uma média de $\geq$ 3 movimentos intestinais espontâneos (SBM) por semana e um número médio de episódio de incontinência fecal de $\leq$ 1 em 2 semanas. Os resultados do estudo não revelaram quaisquer diferenças na eficácia entre Resolor e o placebo com taxas de resposta de 17% e 17,6%, respetivamente (P=0,9002). Resolor foi geralmente bem tolerado. A incidência de indivíduos com, pelo menos, 1 acontecimento adverso emergente do tratamento (AAET) foi similar entre o grupo de tratamento com Resolor (69,8%) e o grupo de tratamento com placebo (60,7%). Em termos globais, o perfil de segurança de Resolor nas crianças foi idêntico ao observado nos adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A prucaloprida é rapidamente absorvida; após uma dose oral única de 2 mg em indivíduos saudáveis, a $C_{\text{máx}}$ foi alcançada em 2-3 horas. A biodisponibilidade oral absoluta é $>$ 90%. A ingestão concomitante de alimentos não influencia a biodisponibilidade oral da prucaloprida.

Distribuição

A prucaloprida é amplamente distribuída e tem um volume de distribuição no estado estacionário ($V_{d_{ss}}$) de 567 litros. A ligação da prucaloprida às proteínas plasmáticas é de cerca de 30%.

Biotransformação

O metabolismo não é a principal via de eliminação da prucaloprida. O metabolismo *in vitro* do fígado humano é muito lento e são encontradas apenas pequenas quantidades de metabolitos. Num ensaio em seres humanos com doses orais de prucaloprida radiomarcadas, foram recuperadas pequenas quantidades de sete metabolitos na urina e nas fezes. O metabolito mais importante quantitativamente em excrementos, R107504, é responsável por 3,2% e 3,1% da dose na urina e nas fezes, respetivamente. Outros metabolitos identificados e quantificados na urina e nas fezes são o R084536 (formado por O-desaquilação) responsável por 3% da dose, e os produtos da hidroxilação (3% da dose) e N-oxidação (2% da dose). A substância ativa inalterada constituiu cerca de 92-94% da radioatividade total no plasma. O R107504, o R084536 e o R104065 (formados por O-desmetilação) foram identificados como metabolitos plasmáticos menores.

Eliminação

Uma grande fração da substância ativa é excretada na forma inalterada (na urina, 60-65% da dose administrada e cerca de 5% nas fezes). A excreção renal da prucaloprida inalterada envolve tanto a filtração passiva como a secreção ativa. A depuração plasmática da prucaloprida tem valores médios de 317 ml/min. A sua semi-vida terminal é de cerca de 24 horas. O estado estacionário é alcançado dentro de três a quatro dias. Durante o tratamento com 2 mg de prucaloprida uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário oscilam entre os valores mínimos e máximos de 2,5 e 7,0 ng/ml, respetivamente. A taxa de acumulação após a dose uma vez ao dia variou de 1,9 a 2,3. A farmacocinética da prucaloprida é proporcional à dose dentro e fora do intervalo terapêutico (em ensaios até 20 mg). A prucaloprida uma vez ao dia (o.d.) exhibe uma cinética independente do tempo durante o tratamento prolongado.

Populações especiais

Farmacocinética populacional

Uma análise farmacocinética populacional revelou que a depuração total aparente da prucaloprida estava correlacionada com a depuração da creatinina, mas que a idade, o peso corporal, o sexo ou a raça não exerceram qualquer influência.

Pessoas idosas (>65 anos)

Após uma dose diária de 1 mg, o pico das concentrações plasmáticas e a área sob a curva (AUC) da prucaloprida em pessoas idosas foram 26% a 28% mais elevados do que em adultos jovens. Este efeito pode ser atribuído a uma diminuição da função renal em pessoas idosas.

Disfunção renal

Em comparação com indivíduos com função renal normal, as concentrações plasmáticas da prucaloprida após uma dose única de 2 mg foram, em média, 25% e 51% mais elevadas nos indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado, (Cl_{CR} 50-79 ml/min.) e (Cl_{CR} 25-49 ml/min.), respetivamente. Nos indivíduos com compromisso renal grave ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min.), as concentrações plasmáticas foram 2,3 vezes os níveis observados nos indivíduos saudáveis (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

A eliminação não-renal contribui para cerca de 35% da eliminação total. Num pequeno estudo farmacocinético, a $C_{máx}$ e a AUC da prucaloprida foram, em média, 10-20% mais elevadas em doentes com compromisso hepático moderado a grave em comparação com indivíduos saudáveis (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, de acordo com ensaios convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Um conjunto alargado de ensaios de farmacologia de segurança, com especial ênfase nos parâmetros cardiovasculares, não mostrou alterações relevantes na hemodinâmica e nos parâmetros derivados do ECG (QTc), com a exceção de um ligeiro aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial observado em porcos sedados após administração intravenosa, e um aumento da tensão arterial em cães não sedados após administração intravenosa em bólus, o que não foi observado tanto nos cães sedados como após a administração oral em cães atingindo níveis plasmáticos semelhantes. Um estudo de toxicidade subcutânea neonatal/juvenil, realizado em ratos com 7-55 dias de idade, resultou num NOAEL de 10 mg/kg/dia. Os rácios de exposição da AUC_{0-24h} no NOAEL versus crianças humanas (que receberam doses de aproximadamente 0,04 mg/kg/dia) variaram entre 21 e 71, proporcionando margens de segurança adequadas para a dose clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento dos comprimidos

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Triacetina
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens do tipo dose única feitas em alumínio/alumínio perfurado (calendarizadas) contendo 7 comprimidos. Cada caixa contém 7x1, 14x1, 28x1 ou 84x1 comprimidos individuais revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de outubro de 2009

Data da última renovação: 06 de junho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante(s) responsável(veis) pela libertação dos lotes

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado anualmente até à renovação.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Resolor 1 mg comprimidos revestidos por película
prucaloprida

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido revestido contém 1 mg de prucaloprida (como succinato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 x 1 comprimidos revestidos
14 x 1 comprimidos revestidos
28 x 1 comprimidos revestidos
84 x 1 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO FORNECEDOR AUTORIZADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Resolor 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Resolor 2 mg comprimidos revestidos por película
prucaloprida

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido revestido contém 2 mg de prucaloprida (como succinato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 x 1 comprimidos revestidos
14 x 1 comprimidos revestidos
28 x 1 comprimidos revestidos
84 x 1 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO FORNECEDOR AUTORIZADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Resolor 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Resolor 1 mg comprimidos
prucaloprida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTRAS

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Resolor 2 mg comprimidos
prucaloprida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. OUTRAS

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Resolor 1 mg comprimidos revestidos Resolor 2 mg comprimidos revestidos prucaloprida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é o Resolor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar o Resolor
3. Como tomar o Resolor
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Resolor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o Resolor e para que é utilizado

Resolor contém a substância ativa prucaloprida.

O Resolor pertence a um grupo de medicamentos destinados à melhoria da motilidade intestinal (pró-cinéticos gastrointestinais). Atua sobre a parede muscular do intestino, ajudando a restaurar o funcionamento normal dos intestinos. Resolor é usado no tratamento da obstipação crónica em adultos em quem os laxantes não produzem um alívio adequado.

Não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

2. O que precisa de saber antes de tomar o Resolor

Não tome o Resolor:

- se tem alergia à prucaloprida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se está a fazer diálise renal,
- se sofre de perfuração ou obstrução da parede intestinal ou de uma inflamação grave do trato intestinal, como a doença de Crohn, colite ulcerosa ou megacólon/mega-reto tóxico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Resolor

Tome especial cuidado com o Resolor e informe o seu médico:

- se sofrer de doença renal grave,
- se sofrer de doença hepática grave,
- se estiver actualmente sob vigilância médica devido a um problema de saúde grave, como doença pulmonar ou cardíaca, problemas relacionados com o sistema nervoso central ou saúde mental, cancro, SIDA ou uma doença hormonal.

Se sofrer de diarreia muito intensa, a pílula contraceptiva pode não funcionar adequadamente, pelo que se recomenda o uso de um método contraceptivo adicional. Consulte as instruções no folheto informativo da pílula contraceptiva que está a tomar.

Outros medicamentos e Resolor

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Resolor com alimentos e bebidas

O Resolor pode ser tomado em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos ou bebidas.

Gravidez e amamentação

A utilização de Resolor não é recomendada durante a gravidez.

- Informe o seu médico se estiver grávida ou a planear engravidar.
- Utilize um método contraceptivo fiável enquanto estiver a tomar Resolor para evitar engravidar.
- Se engravidar durante o tratamento com Resolor, informe o seu médico.

Se estiver a amamentar, a prucaloprida pode passar para o leite. Não deve tomar o Resolor se estiver a amamentar, a menos que o seu médico o aconselhe.

Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que o Resolor afete a sua capacidade de condução ou utilização de máquinas. Contudo, o Resolor pode por vezes provocar tonturas e cansaço, em especial no primeiro dia de tratamento, o que pode afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

Resolor contém lactose

Se tiver sido informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar o Resolor

Tome este medicamento exatamente como descrito nesse folheto ou como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Tome o Resolor diariamente durante o período de tempo aconselhado pelo seu médico.

O seu médico pode querer avaliar o seu estado clínico e os benefícios de um tratamento continuado em intervalos regulares, após as primeiras 4 semanas e no período seguinte.

Para a maioria dos doentes, a dose habitual de Resolor é de um comprimido de 2 mg uma vez por dia.

Se tiver mais de 65 anos ou tiver uma doença grave do fígado, a dose inicial é de um comprimido de 1 mg uma vez por dia; a dose pode ser aumentada pelo seu médico para 2 mg diários, se necessário.

Se sofrer de doença renal grave, o seu médico poderá também recomendar uma dose inferior de 1 comprimido diário de 1 mg.

Tomar uma dose superior à recomendada não tornará o medicamento mais eficaz.

O Resolor destina-se apenas a adultos e não deve ser tomado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Se tomar mais Resolor do que deveria

É importante não ultrapassar a dose prescrita pelo seu médico. Se tiver tomado uma dose excessiva de Resolor, é possível que sofra de diarreia, dores de cabeça e/ou enjoo. Em caso de diarreia, deverá beber bastante água.

Caso se tenha esquecido de tomar o Resolor

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar o Resolor

Se parar de tomar o Resolor, os seus sintomas de obstipação poderão regressar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos secundários ocorrem principalmente no início do tratamento e costumam desaparecer ao fim de poucos dias com um tratamento continuado.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com muita regularidade (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10): dores de cabeça, enjoo, diarreia e dores abdominais.

Os seguintes efeitos secundários foram comunicados com regularidade (podem afetar até 1 pessoa em cada 10): apetite reduzido, tonturas, vômitos, perturbação da digestão (dispepsia), libertação de gases com mais frequência, sons intestinais anormais, cansaço.

Foram igualmente detetados os seguintes efeitos secundários invulgares (podem afetar até 1 pessoa em cada 100): tremores, taquicardia (ritmo cardíaco acelerado), hemorragia retal, aumento da frequência da vontade de urinar (polaquiúria), febre e sensação de mal estar. Se ocorrerem episódios de taquicardia, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar o Resolor

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição do Resolor

A substância ativa é a prucaloprida.

Um comprimido revestido de 1 mg de Resolor contém 1 mg de prucaloprida (como succinato).

Um comprimido revestido de 2 mg de Resolor contém 2 mg de prucaloprida (como succinato).

Os outros componentes são:

Lactose mono-hidratada (ver secção 2), celulose microcristalina, dióxido de sílica coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), macrogol. O comprimido de 2 mg contém também óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), indigo carmim cor de alumínio (E132).

Qual o aspeto do Resolor e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Resolor 1 mg revestidos por película são brancos, arredondados, e têm gravado “PRU 1” num dos lados.

Os comprimidos de Resolor 2 mg revestidos por película são cor de rosa, arredondados, e têm gravado “PRU 2” num dos lados.

O Resolor é apresentado em blisters unidose de alumínio/alumínio perfurado (calendário assinalado) contendo 7 comprimidos. Cada conjunto contém 7x1, 14x1, 28x1 ou 84x1 comprimidos revestidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Detentor da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>