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^2) 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 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune

(≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 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.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco (ADR) associate a Resolor

Classificazione per sistemi e organi	**Categoria d'incidenza**	**Reazione avversa al farmaco**
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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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_4) 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_4 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_4: 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_4, dimostrando con ciò che gli effetti osservati vengono esercitati attraverso l'azione selettiva sui recettori 5-HT_4.

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

≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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) ≥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 ≥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 sovraterapeutiche (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 ≤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 ≥3 movimenti spontanei dell'intestino (Spontaneous bowel movements, SBM) alla settimana e un numero medio di episodi di incontinenza fecale ≤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 (Vd_{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} ≤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

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

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

11/2022

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

Descrizione	AIC n.	Classe di rimborsabilità	Classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al Pubblico IVA INCLUSA (Euro)
Resolor 1 mg compresse rivestite con film - uso orale - blister (ALU/ALU) 14×1 compresse	041016041/E	Classe C	RR Medicinale soggetto a prescrizione medica	€ 46,00
Resolor 1 mg compresse rivestite con film - uso orale - blister (ALU/ALU) 28×1 compresse	041016015/E			€ 83,60

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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^2) 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 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.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco (ADR) associate a Resolor

Classificazione per sistemi e organi	**Categoria d'incidenza**	**Reazione avversa al farmaco**
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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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_4) 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_4 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_4: 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_4, dimostrando con ciò che gli effetti osservati vengono esercitati attraverso l'azione selettiva sui recettori 5-HT_4.

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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥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 ≥ 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 ≥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) ≥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 ≥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 sovraterapeutiche (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 ≤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 ≥3 movimenti spontanei dell'intestino (Spontaneous bowel movements, SBM) alla settimana e un numero medio di episodi di incontinenza fecale ≤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 (Vd_{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
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

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

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

11/2022

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

Descrizione	AIC n.	Classe di rimborsabilità	Classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al Pubblico IVA INCLUSA (Euro)
Resolor 2 mg compresse rivestite con film - uso orale - blister (ALU/ALU) 14×1 compresse	041016054/E	Classe C	RR Medicinale soggetto a prescrizione medica	€ 64,50
Resolor 2 mg compresse rivestite con film - uso orale - blister (ALU/ALU) 28×1 compresse	041016080/E			€ 128,40