

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Resolor 1 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de prucalopride (sous forme de succinate).

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 142,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, portant l'inscription « PRU 1 » sur un côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Resolor est indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les adultes pour lesquels les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 2 mg une fois par jour au cours ou en dehors des repas, à n'importe quel moment de la journée.

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

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

L'efficacité du prucalopride a été démontrée lors d'études en double aveugle, contrôlées contre placebo, sur des périodes allant jusqu'à 3 mois. L'efficacité au-delà de trois mois n'a pas été démontrée dans des études cliniques contrôlées contre placebo (voir rubrique 5.1). En cas de traitement prolongé, l'intérêt du traitement doit être reconsidéré à intervalles réguliers.

Populations particulières

Personnes âgées (>65 ans) : Commencer le traitement par 1 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2) ; si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à 2 mg une fois par jour.

Patients souffrant d'insuffisance rénale : La dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml/min/1,73 m²) est de 1 mg une fois par jour (voir rubriques 4.3 et 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique : Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), le traitement doit débiter à la dose de 1 mg une fois par jour, qui peut être augmentée à 2 mg si nécessaire pour améliorer l'efficacité, et si la dose de 1 mg est bien tolérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée.

Enfants et adolescents : Resolor ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse.
- Perforation ou obstruction intestinale due à un trouble structurel ou fonctionnel de la paroi de l'intestin, à un iléus obstructif, à des maladies inflammatoires sévères du tractus intestinal, telles que maladie de Crohn et rectocolite hémorragique et à un mégacôlon/mégarectum toxique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du prucalopride (voir rubrique 5.2). Une dose de 1 mg est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Du fait des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence s'impose en cas de prescription de Resolor chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Il existe des données limitées sur la sécurité et l'efficacité de Resolor chez les patients souffrant d'une maladie concomitante sévère et cliniquement instable (par exemple, une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire, des affections neurologiques ou psychiatriques, un cancer ou le SIDA, ainsi que d'autres affections endocriniennes). La prudence doit être de rigueur lorsque Resolor est prescrit aux patients souffrant de ce type de maladies, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'arythmies ou de maladie cardiovasculaire ischémique.

En cas de diarrhée sévère, l'efficacité des contraceptifs oraux peut diminuer et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée, afin de compenser tout échec de la contraception orale (consulter les informations relatives au contraceptif oral).

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le prucalopride possède un faible potentiel d'interaction. Une fraction importante est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (environ 60 % de la dose) et le métabolisme *in vitro* est très lent.

Dans les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains, le prucalopride n'a pas inhibé les activités spécifiques du CYP450 aux concentrations thérapeutiques.

Bien que le prucalopride puisse être un substrat faible pour la glycoprotéine P (P-gp), il n'est pas un inhibiteur de la P-gp à des concentrations cliniquement significatives.

Effets du prucalopride sur d'autres médicaments

Une augmentation de 30 % des concentrations plasmatiques d'érythromycine a été observée lors de l'administration concomitante de prucalopride. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair.

Le prucalopride n'a pas eu un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la warfarine, de la digoxine, de l'alcool, de la paroxétine ou des contraceptifs oraux.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du prucalopride

Le kétoconazole (200 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a augmenté l'exposition systémique au prucalopride d'environ 40 %. Cet effet est trop limité pour être cliniquement significatif. Des interactions d'importances similaires sont prévisibles avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp, tels que le vérapamil, la cyclosporine A et la quinidine.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le prucalopride.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du prucalopride chez la femme enceinte. Des cas d'avortements spontanés ont été observés au cours d'études cliniques bien que, en présence d'autres facteurs de risque, la relation avec le prucalopride soit inconnue. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects relatifs à la toxicité sur la reproduction (y compris sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal) (voir rubrique 5.3). Resolor n'est pas recommandé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Une étude menée chez l'homme a montré que le prucalopride est excrété dans le lait maternel. À des doses thérapeutiques de Resolor, aucun effet n'est anticipé sur les nouveau-nés/nourrissons allaités. En l'absence de données chez les femmes qui allaitent activement pendant la période d'administration du Resolor, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Resolor en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

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

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

Des vertiges et une fatigue ayant été observés dans les études cliniques, notamment le premier jour du traitement, Resolor peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une analyse intégrée de 17 études en double aveugle contrôlées contre placebo, Resolor a été administré par voie orale à environ 3300 patients souffrant de constipation chronique. Parmi ces patients, plus de 1500 patients ont reçu Resolor à la dose recommandée de 2 mg par jour, tandis qu'environ 1360 patients ont été traités avec 4 mg de prucalopride par jour. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement par Resolor 2 mg sont les maux de tête (17,8 %) et les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales (13,7 %), nausées (13,7 %) et diarrhée (12,0 %)). Les effets secondaires apparaissent principalement au début du traitement et disparaissent généralement au bout de quelques jours de traitement continu. D'autres effets secondaires ont été rapportés de façon occasionnelle. La majorité des effets secondaires était d'intensité légère à modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors d'études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 2 mg, aux fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont calculées sur la base de l'analyse intégrée de 17 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables (EI) associés à Resolor		
Classe de système d'organes	Catégorie d'incidence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
	Peu fréquent	Tremblements, migraine
Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale
	Fréquent	Vomissement, dyspepsie, flatulences, sons gastro-intestinaux anormaux
	Peu fréquent	Hémorragie rectale
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Fièvre, malaise

Description de certains effets indésirables

Après le premier jour de traitement, les effets indésirables les plus fréquents ont été rapportés à des fréquences similaires (différence d'incidence non supérieure à 1 % entre le prucalopride et le placebo) au cours d'un traitement par Resolor comme au cours d'un traitement par placebo, à l'exception des nausées et de la diarrhée qui survenaient encore plus fréquemment au cours du traitement par Resolor, mais la différence d'incidence était moins importante (différence d'incidence entre Resolor et le placebo de 1,3 % et 3,4 % respectivement).

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans une étude portant sur des volontaires sains, le traitement par prucalopride était bien toléré lorsqu'il était administré selon un schéma de titration élevé, jusqu'à 20 mg par jour (10 fois la dose thérapeutique recommandée). Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du prucalopride et se traduire par des maux de tête, des nausées et une diarrhée. Aucun traitement spécifique n'est disponible en cas de surdosage de Resolor. En cas de surdosage, le patient doit être traité pour les symptômes qu'il présente et des mesures de soutien doivent être mises en place, si nécessaire. Des pertes importantes de liquides dues à la diarrhée et aux vomissements peuvent nécessiter la correction des troubles électrolytiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres laxatifs, code ATC : A06AX05.

Mécanisme d'action

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

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

Ces effets pharmacodynamiques du prucalopride ont été confirmés par manométrie chez des patients souffrant de constipation chronique lors d'une étude croisée, randomisée en ouvert, en aveugle pour l'interpréteur, évaluant l'effet du prucalopride 2 mg et d'un laxatif osmotique sur la motilité colique, déterminée comme le nombre de contractions propagées de grande amplitude (HAPC – *high-amplitude propagating contractions*, appelées également contractions géantes) dans le côlon. Par rapport à un traitement de la constipation agissant par action osmotique, la stimulation procinétique avec le prucalopride a augmenté la motilité colique, mesurée par le nombre d'HAPC au cours des 12 premières heures suivant la prise du médicament expérimental. La pertinence clinique ou le bénéfice de ce mécanisme d'action par rapport aux autres laxatifs n'ont pas été explorées.

Efficacité et sécurité clinique

Population adulte

L'efficacité de Resolor a été établie au cours de trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines, portant sur des sujets souffrant de constipation chronique (n=1279 sous Resolor, 1124 femmes, 155 hommes). Les doses de Resolor

étudiées dans chacune de ces trois études étaient de 2 mg et de 4 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion (%) de sujets atteignant une normalisation de leurs selles, définie comme une moyenne de trois selles complètes spontanées ou plus par semaine, sur la période de traitement de 12 semaines.

Le pourcentage de patients chez lesquels les laxatifs n'ont pas eu l'effet escompté traités à la dose recommandée de 2 mg de Resolor (n = 458) ayant obtenu en moyenne ≥ 3 selles complètes par semaine a été de 31,0 % (semaine 4) et 24,7 % (semaine 12) *versus* 8,6 % (semaine 4) et 9,2 % (semaine 12) avec le placebo. Une amélioration cliniquement significative de ≥ 1 selle(s) complète(s) par semaine, le plus important critère secondaire d'efficacité, a été obtenue chez 51,0 % (semaine 4) et 44,2 % (semaine 12) des patients traités avec Resolor 2 mg *versus* 21,7 % (semaine 4) et 22,6 % (semaine 12) des patients recevant le placebo.

L'effet de Resolor sur les selles spontanées s'est également révélé statistiquement supérieur à celui du placebo chez les patients ayant obtenu une augmentation d'au moins une selle spontanée par semaine au cours des 12 semaines de traitement. À la semaine 12, 68,3 % des patients traités avec 2 mg de Resolor avaient obtenu une augmentation moyenne d'au moins une selle spontanée par semaine *versus* 37,0 % des patients recevant le placebo ($P < 0,001$ *versus* placebo).

Dans les trois études, le traitement par Resolor a également entraîné des améliorations significatives au niveau d'un ensemble de symptômes, évalués grâce à un instrument spécifique à la maladie et validé (PAC-SYM), tels que les symptômes abdominaux (ballonnement, gêne, douleur et crampes), les symptômes liés aux selles (selles incomplètes, fausse alerte, effort de défécation, selles trop dures, selles trop petites) et les symptômes rectaux (selles douloureuses, brûlure, saignement/déchirure), évalués à la semaine 4 et à la semaine 12. À la semaine 4, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 1 point par rapport au score initial de chaque sous-échelle (symptômes abdominaux, symptômes liés aux selles et symptômes rectaux) du questionnaire PAC-SYM ont été respectivement de 41,3 %, 41,6 % et 31,3 % chez les patients traités par Resolor 2 mg *versus* 26,9 %, 24,4 % et 22,9 % des patients recevant le placebo. Des résultats comparables ont été observés à la semaine 12 : 43,4 %, 42,9 % et 31,7 % respectivement dans le groupe Resolor 2 mg *versus* 26,9 %, 27,2 % et 23,4 % dans le groupe placebo ($P < 0,001$ *versus* placebo).

Lors des évaluations faites semaine à la 4 et à la semaine 12, un bénéfice significatif du traitement a également été observé sur un certain nombre de points relatifs à la Qualité de Vie, tels que le degré de satisfaction par rapport au traitement et aux selles, l'inconfort physique et psycho-social, ainsi que les peurs et les inquiétudes. À la semaine 4, le pourcentage de patients présentant une amélioration ≥ 1 point par rapport au score initial de la sous-échelle « Satisfaction » du questionnaire PAC-QOL (*Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*) a été de 47,7 % chez les patients traités par Resolor 2 mg *versus* 20,2 % des patients recevant le placebo. Des résultats comparables ont été observés à la semaine 12 : 46,9 % des patients du groupe Resolor 2 mg *versus* 19,0 % des patients du groupe placebo ($P < 0,001$ *versus* placebo).

De plus, l'efficacité, la sécurité et la tolérance de Resolor chez les hommes souffrant de constipation chronique ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines (N = 370). Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint : le pourcentage de patients obtenant en moyenne ≥ 3 selles complètes par semaine a été significativement plus élevé dans le groupe Resolor (37,9 %) que dans le groupe placebo (17,7 %) ($P < 0,0001$) pendant la période de traitement en double aveugle de 12 semaines. Le profil de sécurité de Resolor a concordé avec celui observé chez les patientes.

Étude à long terme

L'efficacité et la sécurité de Resolor chez des patients (âgés de 18 ans et plus) souffrant de constipation chronique ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines (N=361). La proportion de patients ayant obtenu une fréquence moyenne d'au moins 3 selles complètes spontanées par semaine (répondeurs) pendant la phase de traitement de 24 semaines en double aveugle n'a pas été statistiquement différente ($P = 0,367$) entre les groupes de traitement Resolor (25,1 %) et placebo (20,7 %). La différence entre

les groupes de traitement de la fréquence moyenne d'au moins 3 selles complètes spontanées par semaine, n'a pas été statistiquement significative pendant les semaines 1 à 12, ce qui ne concorde pas avec les cinq autres études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo d'une durée de 12 semaines ayant démontré l'efficacité à ce temps d'évaluation chez des patients adultes. L'étude est donc considérée comme non concluante en ce qui concerne l'efficacité. Cependant, la totalité des données incluant les autres études en double aveugle de 12 semaines corrobore l'efficacité de Resolor. Dans cette étude de 24 semaines, le profil de sécurité de Resolor a concordé avec celui observé dans les études antérieures de 12 semaines.

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

Étude TOT

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

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Resolor chez les enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) présentant une constipation fonctionnelle ont été évaluées dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 8 semaines (N=213), suivie d'une étude en ouvert contrôlée contre comparateur actif (polyéthylène glycol 4000) d'une durée allant de 16 à 24 semaines (N=197). La dose initiale administrée était de 0,04 mg/kg/jour, ajustée à une dose allant de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 2 mg par jour) chez les enfants pesant ≤ 50 kg, administrée sous forme de solution buvable de Resolor ou de placebo correspondant. Les enfants pesant plus de 50 kg ont reçu 2 mg/jour de Resolor comprimés ou le placebo correspondant.

La réponse au traitement était définie comme une moyenne d'au moins 3 selles spontanées par semaine et un nombre moyen d'épisodes d'incontinence fécale ≤ 1 sur 2 semaines. Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différences en termes d'efficacité entre Resolor et le placebo, avec des taux de réponse de respectivement 17 % et 17,8 % ($P = 0,9002$). Resolor a été généralement bien toléré. L'incidence de patients présentant au moins un événement indésirable apparu sous traitement (EIAT) a été comparable entre le groupe Resolor (69,8 %) et le groupe placebo (60,7 %). Globalement, le profil de sécurité de Resolor chez les enfants a été le même que chez les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Le métabolisme n'est pas la voie principale d'élimination du prucalopride. *In vitro*, le métabolisme du foie humain est très lent et seules de faibles quantités de métabolites sont observées. Lors d'une étude portant sur l'administration orale d'une dose de prucalopride marqué chez l'homme, de petites quantités de sept métabolites ont été retrouvées dans l'urine et les selles. Le métabolite le plus abondant dans les excréta, R107504, représentait 3,2 % et 3,1 % de la dose dans les urines et les fèces respectivement. Les autres métabolites identifiés et quantifiés dans les urines et les fèces étaient le

R084536 (formé par N-désalkylation), représentant 3 % de la dose, et des produits d'hydroxylation (3 % de la dose) et de N-oxydation (2 % de la dose). La substance active non modifiée représentait environ 92 % à 94 % de la radioactivité totale dans le plasma. R107504, R084536 et R104065 (formé par O-déméthylation) ont été identifiés comme des métabolites plasmatiques mineurs.

Élimination

Une fraction importante de la substance active est excrétée sous sa forme initiale (60 % à 65 % de la dose administrée dans l'urine et environ 5 % dans les selles). L'excrétion rénale de prucalopride non modifié implique les phénomènes de filtration passive et de sécrétion active. La clairance plasmatique du prucalopride atteint en moyenne 317 ml/min. Sa demi-vie terminale est d'environ un jour. Le steady-state est atteint au bout de trois à quatre jours. Avec un traitement comprenant une dose de 2 mg de prucalopride administrée une fois par jour, les concentrations plasmatiques au steady-state variaient entre des valeurs minimales et maximales de 2,5 et 7 ng/ml, respectivement. Le ratio d'accumulation après une dose quotidienne allait de 1,9 à 2,3. Les propriétés pharmacocinétiques du prucalopride sont proportionnelles à la dose à l'intérieur et au-delà de la gamme de doses thérapeutiques (testées jusqu'à 20 mg). Le prucalopride pris une fois par jour présente une cinétique dépendante du temps au cours d'un traitement prolongé.

Populations spécifiques

Pharmacocinétique de population

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

Par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques de prucalopride après une dose unique de 2 mg étaient en moyenne 25 % et 51 % plus élevées chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère (Cl_{CR} 50-79 ml/min) et modérée (Cl_{CR} 25-49 ml/min), respectivement. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), les concentrations plasmatiques étaient 2,3 fois plus élevées que les niveaux observés chez les sujets sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

L'élimination non rénale représente environ 35 % de l'élimination totale du produit. Dans une petite étude pharmacocinétique, la C_{max} et l'ASC du prucalopride ont été supérieures de 10 à 20 % en moyenne chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère par rapport aux volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une série importante d'études de pharmacologie de sécurité, mettant notamment l'accent sur les paramètres cardiovasculaires, n'a montré aucun changement pertinent au niveau des paramètres hémodynamiques et des paramètres dérivés de l'ECG (QTc), à l'exception d'une faible augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle observée chez des porcs anesthésiés après injection en intraveineuse, et d'une augmentation de la pression artérielle chez des chiens conscients après injection intraveineuse en bolus, ce qui n'a été observée ni chez les chiens anesthésiés, ni après administration du produit par voie orale chez des chiens présentant des concentrations plasmatiques similaires. Dans une étude de toxicité néonatale/juénile par voie sous-cutanée menée chez des rats âgés de 7 à 55 jours, la NOAEL

a été de 10 mg/kg/jour. Les rapports d'exposition (AUC_{0-24h}) à la NOAEL comparativement à l'exposition observée chez des enfants (recevant environ 0,04 mg/kg par jour) étaient compris entre 21 à 71, ce qui confère des marges de sécurité suffisantes pour la dose clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Dioxyde de silicium colloïdal
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

Hypromellose
Lactose monohydraté
Triacétine
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters en doses unitaires en aluminium/aluminium perforé (avec jours de la semaine inscrits) contenant 7 comprimés. Chaque emballage contient 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ou 84 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/581/001 (28 comprimés)

EU/1/09/581/003 (7 comprimés)

EU/1/09/581/005 (14 comprimés)

EU/1/09/581/007 (84 comprimés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 octobre 2009

Date de dernier renouvellement : 06 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Resolor 2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de prucalopride (sous forme de succinate).

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 156,75 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés roses, ronds, biconvexes, portant l'inscription « PRU 2 » sur un côté.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Resolor est indiqué dans le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les patients adultes pour lesquels les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 2 mg une fois par jour au cours ou en dehors des repas, à n'importe quel moment de la journée.

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

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

L'efficacité du prucalopride a été démontrée lors d'études en double aveugle, contrôlées contre placebo, sur des périodes allant jusqu'à 3 mois. L'efficacité au-delà de trois mois n'a pas été montrée dans des études cliniques contrôlées contre placebo (voir rubrique 5.1). En cas de traitement prolongé, l'intérêt du traitement doit être reconsidéré à intervalles réguliers.

Populations particulières

Personnes âgées (>65 ans) : Commencer le traitement par 1 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2) ; si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à 2 mg une fois par jour.

Patients souffrant d'insuffisance rénale : La dose recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml/min/1,73 m²) est de 1 mg une fois par jour (voir rubriques 4.3 et 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique : Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), le traitement doit débiter à la dose de 1 mg une fois par jour, qui peut être augmentée à 2 mg si nécessaire pour améliorer l'efficacité, et si la dose de 1 mg est bien tolérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée.

Enfants et adolescents : Resolor ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale nécessitant une dialyse.
- Perforation ou obstruction intestinale due à un trouble structurel ou fonctionnel de la paroi de l'intestin, à un iléus obstructif, à des maladies inflammatoires sévères du tractus intestinal, telles que maladie de Crohn et rectocolite hémorragique et à un mégacôlon/mégarectum toxique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du prucalopride (voir rubrique 5.2). Une dose de 1 mg est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Du fait des données limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence s'impose en cas de prescription de Resolor chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Il existe des données limitées sur la sécurité et l'efficacité de Resolor chez les patients souffrant d'une maladie concomitante sévère et cliniquement instable (par exemple, une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire, des affections neurologiques ou psychiatriques, un cancer ou le SIDA, ainsi que d'autres affections endocriniennes). La prudence doit être de rigueur lorsque Resolor est prescrit aux patients souffrant de ce type de maladies, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'arythmies ou de maladie cardiovasculaire ischémique.

En cas de diarrhée sévère, l'efficacité des contraceptifs oraux peut diminuer et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée, afin de compenser tout échec de la contraception orale (consulter les informations relatives au contraceptif oral).

Les comprimés contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le prucalopride possède un faible potentiel d'interaction. Une fraction importante est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (environ 60 % de la dose) et le métabolisme *in vitro* est très lent.

Dans les études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains, le prucalopride n'a pas inhibé les activités spécifiques du CYP450 aux concentrations thérapeutiques.

Bien que le prucalopride puisse être un substrat faible pour la glycoprotéine P (P-gp), il n'est pas un inhibiteur de la P-gp à des concentrations cliniquement significatives.

Effets du prucalopride sur d'autres médicaments

Une augmentation de 30 % des concentrations plasmatiques d'érythromycine a été observée lors de l'administration concomitante de prucalopride. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair.

Le prucalopride n'a pas eu un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la warfarine, de la digoxine, de l'alcool, de la paroxétine ou des contraceptifs oraux.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du prucalopride

Le kétoconazole (200 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a augmenté l'exposition systémique au prucalopride d'environ 40 %. Cet effet est trop limité pour être cliniquement significatif. Des interactions d'importances similaires sont prévisibles avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp, tels que le vérapamil, la cyclosporine A et la quinidine.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le prucalopride.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du prucalopride chez la femme enceinte. Des cas d'avortements spontanés ont été observés au cours d'études cliniques bien que, en présence d'autres facteurs de risque, la relation avec le prucalopride soit inconnue. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects relatifs à la toxicité sur la reproduction (y compris sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal) (voir rubrique 5.3). Resolor n'est pas recommandé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Une étude menée chez l'homme a montré que le prucalopride est excrété dans le lait maternel. À des doses thérapeutiques de Resolor, aucun effet n'est anticipé sur les nouveau-nés/nourrissons allaités. En l'absence de données chez les femmes qui allaitent activement pendant la période d'administration du Resolor, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Resolor en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

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

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

Des vertiges et une fatigue ayant été observés dans les études cliniques, notamment le premier jour du traitement, Resolor peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans une analyse intégrée de 17 études en double aveugle contrôlées contre placebo, Resolor a été administré par voie orale à environ 3300 patients souffrant de constipation chronique. Parmi ces patients, plus de 1500 patients ont reçu Resolor à la dose recommandée de 2 mg par jour, tandis qu'environ 1360 patients ont été traités avec 4 mg de prucalopride par jour. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés au cours d'un traitement par Resolor 2 mg sont les maux de tête (17,8 %) et les symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales (13,7 %), nausées (13,7 %) et diarrhée (12,0 %)). Les effets secondaires apparaissent principalement au début du traitement et disparaissent généralement au bout de quelques jours de traitement continu. D'autres effets secondaires ont été rapportés de façon occasionnelle. La majorité des effets secondaires était d'intensité légère à modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors d'études cliniques contrôlées à la dose recommandée de 2 mg, aux fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont calculées sur la base de l'analyse intégrée de 17 études cliniques en double aveugle contrôlées contre placebo.

Tableau 1 : Effets indésirables (EI) associés à Resolor		
Classe de système d'organes	Catégorie d'incidence	Effet indésirable
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
	Peu fréquent	Tremblements, migraine
Affections cardiaques	Peu fréquent	Palpitations
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale
	Fréquent	Vomissement, dyspepsie, flatulences, sons gastro-intestinaux anormaux
	Peu fréquent	Hémorragie rectale
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Fièvre, malaise

Description de certains effets indésirables

Après le premier jour de traitement, les effets indésirables les plus fréquents ont été rapportés à des fréquences similaires (différence d'incidence non supérieure à 1 % entre le prucalopride et le placebo) au cours d'un traitement par Resolor comme au cours d'un traitement par placebo, à l'exception des nausées et de la diarrhée qui survenaient encore plus fréquemment au cours du traitement par Resolor, mais la différence d'incidence était moins importante (différence d'incidence entre Resolor et le placebo de 1,3 % et 3,4 % respectivement).

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans une étude portant sur des volontaires sains, le traitement par prucalopride était bien toléré lorsqu'il était administré selon un schéma de titration élevé, jusqu'à 20 mg par jour (10 fois la dose thérapeutique recommandée). Un surdosage peut entraîner des symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du prucalopride et se traduire par des maux de tête, des nausées et une diarrhée. Aucun traitement spécifique n'est disponible en cas de surdosage de Resolor. En cas de surdosage, le patient doit être traité pour les symptômes qu'il présente et des mesures de soutien doivent être mises en place, si nécessaire. Des pertes importantes de liquides dues à la diarrhée et aux vomissements peuvent nécessiter la correction des troubles électrolytiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres laxatifs, code ATC : A06AX05.

Mécanisme d'action

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

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

Ces effets pharmacodynamiques du prucalopride ont été confirmés par manométrie chez des patients souffrant de constipation chronique lors d'une étude croisée, randomisée en ouvert, en aveugle pour l'interpréteur, évaluant l'effet du prucalopride 2 mg et d'un laxatif osmotique sur la motilité colique, déterminée comme le nombre de contractions propagées de grande amplitude (HAPC – *high-amplitude propagating contractions*, appelées également contractions géantes) dans le côlon. Par rapport à un traitement de la constipation agissant par action osmotique, la stimulation procinétique avec le prucalopride a augmenté la motilité colique, mesurée par le nombre d'HAPC au cours des 12 premières heures suivant la prise du médicament expérimental. La pertinence clinique ou le bénéfice de ce mécanisme d'action par rapport aux autres laxatifs n'ont pas été explorées.

Efficacité et sécurité clinique

Population adulte

L'efficacité de Resolor a été établie au cours de trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, d'une durée de 12 semaines, portant sur des sujets souffrant de constipation chronique (n=1279 sous Resolor, 1124 femmes, 155 hommes). Les doses de Resolor

étudiées dans chacune de ces trois études étaient de 2 mg et de 4 mg une fois par jour. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion (%) de sujets atteignant une normalisation de leurs selles, définie comme une moyenne de trois selles complètes spontanées ou plus par semaine, sur la période de traitement de 12 semaines.

Le pourcentage de patients chez lesquels les laxatifs n'ont pas eu l'effet escompté traités à la dose recommandée de 2 mg de Resolor (n = 458) ayant obtenu en moyenne ≥ 3 selles complètes par semaine a été de 31,0 % (semaine 4) et 24,7 % (semaine 12) *versus* 8,6 % (semaine 4) et 9,2 % (semaine 12) avec le placebo. Une amélioration cliniquement significative de ≥ 1 selle(s) complète(s) par semaine, le plus important critère secondaire d'efficacité, a été obtenue chez 51,0 % (semaine 4) et 44,2 % (semaine 12) des patients traités avec Resolor 2 mg *versus* 21,7 % (semaine 4) et 22,6 % (semaine 12) des patients recevant le placebo.

L'effet de Resolor sur les selles spontanées s'est également révélé statistiquement supérieur à celui du placebo chez les patients ayant obtenu une augmentation d'au moins une selle spontanée par semaine au cours des 12 semaines de traitement. À la semaine 12, 68,3 % des patients traités avec 2 mg de Resolor avaient obtenu une augmentation moyenne d'au moins une selle spontanée par semaine *versus* 37,0 % des patients recevant le placebo ($P < 0,001$ *versus* placebo).

Dans les trois études, le traitement par Resolor a également entraîné des améliorations significatives au niveau d'un ensemble de symptômes, évalués grâce à un instrument spécifique à la maladie et validé (PAC-SYM), tels que les symptômes abdominaux (ballonnement, gêne, douleur et crampes), les symptômes liés aux selles (selles incomplètes, fausse alerte, effort de défécation, selles trop dures, selles trop petites) et les symptômes rectaux (selles douloureuses, brûlure, saignement/déchirure), évalués à la semaine 4 et à la semaine 12. À la semaine 4, le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 1 point par rapport au score initial de chaque sous-échelle (symptômes abdominaux, symptômes liés aux selles et symptômes rectaux) du questionnaire PAC-SYM ont été respectivement de 41,3 %, 41,6 % et 31,3 % chez les patients traités par Resolor 2 mg *versus* 26,9 %, 24,4 % et 22,9 % des patients recevant le placebo. Des résultats comparables ont été observés à la semaine 12 : 43,4 %, 42,9 % et 31,7 % respectivement dans le groupe Resolor 2 mg *versus* 26,9 %, 27,2 % et 23,4 % dans le groupe placebo ($P < 0,001$ *versus* placebo).

Lors des évaluations faites à la semaine 4 et à la semaine 12, un bénéfice significatif du traitement a également été observé sur un certain nombre de points relatifs à la Qualité de Vie, tels que le degré de satisfaction par rapport au traitement et aux selles, l'inconfort physique et psycho-social, ainsi que les peurs et les inquiétudes. À la semaine 4, le pourcentage de patients présentant une amélioration ≥ 1 point par rapport au score initial de la sous-échelle « Satisfaction » du questionnaire PAC-QOL (*Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*) a été de 47,7 % chez les patients traités par Resolor 2 mg *versus* 20,2 % des patients recevant le placebo. Des résultats comparables ont été observés à la semaine 12 : 46,9 % des patients du groupe Resolor 2 mg *versus* 19,0 % des patients du groupe placebo ($P < 0,001$ *versus* placebo).

De plus, l'efficacité, la sécurité et la tolérance de Resolor chez les hommes souffrant de constipation chronique ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines (N = 370). Le critère d'évaluation principal de l'étude a été atteint : le pourcentage de patients obtenant en moyenne ≥ 3 selles complètes par semaine a été significativement plus élevé dans le groupe Resolor (37,9 %) que dans le groupe placebo (17,7 %) ($P < 0,0001$) pendant la période de traitement en double aveugle de 12 semaines. Le profil de sécurité de Resolor a concordé avec celui observé chez les patientes.

Étude à long terme

L'efficacité et la sécurité de Resolor chez des patients (âgés de 18 ans et plus) souffrant de constipation chronique ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines (N=361). La proportion de patients ayant obtenu une fréquence moyenne d'au moins 3 selles complètes spontanées par semaine (répondeurs) pendant la phase de traitement de 24 semaines en double aveugle n'a pas été statistiquement différente ($P = 0,367$) entre les groupes de traitement Resolor (25,1 %) et placebo (20,7 %). La différence entre

les groupes de traitements de la fréquence moyenne d'au moins 3 selles complètes spontanées par semaine, n'a pas été statistiquement significative pendant les semaines 1 à 12, ce qui ne concorde pas avec les cinq autres études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo d'une durée de 12 semaines ayant montré l'efficacité à ce temps d'évaluation chez des patients adultes. L'étude est donc considérée comme non concluante en ce qui concerne l'efficacité. Cependant, la totalité des données incluant les autres études en double aveugle de 12 semaines corrobore l'efficacité de Resolor. Dans cette étude de 24 semaines, le profil de sécurité de Resolor a concordé avec celui observé dans les études antérieures de 12 semaines.

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

Étude TQT

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

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de Resolor chez les enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) présentant une constipation fonctionnelle ont été évaluées dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 8 semaines (N=213), suivie d'une étude en ouvert contrôlée contre comparateur actif (polyéthylène glycol 4000) d'une durée allant de 16 à 24 semaines (N=197). La dose initiale administrée était de 0,04 mg/kg/jour, ajustée à une dose allant de 0,02 à 0,06 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 2 mg par jour) chez les enfants pesant ≤ 50 kg, administrée sous forme de solution buvable de Resolor ou de placebo correspondant. Les enfants pesant plus de 50 kg ont reçu 2 mg/jour de Resolor comprimés ou le placebo correspondant.

La réponse au traitement était définie comme une moyenne d'au moins 3 selles spontanées par semaine et un nombre moyen d'épisodes d'incontinence fécale ≤ 1 sur 2 semaines. Les résultats de l'étude n'ont pas montré de différences en termes d'efficacité entre Resolor et le placebo, avec des taux de réponse de respectivement 17 % et 17,8 % ($P = 0,9002$). Resolor a été généralement bien toléré. L'incidence de patients présentant au moins un événement indésirable apparu sous traitement (EIAT) a été comparable entre le groupe Resolor (69,8 %) et le groupe placebo (60,7 %). Globalement, le profil de sécurité de Resolor chez les enfants a été le même que chez les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Le métabolisme n'est pas la voie principale d'élimination du prucalopride. *In vitro*, le métabolisme du foie humain est très lent et seules de faibles quantités de métabolites sont observées. Lors d'une étude portant sur l'administration orale d'une dose de prucalopride marqué chez l'homme, de petites quantités de sept métabolites ont été retrouvées dans l'urine et les selles. Le métabolite le plus abondant dans les excréta, R107504, représentait 3,2 % et 3,1 % de la dose dans les urines et les fèces respectivement. Les autres métabolites identifiés et quantifiés dans les urines et les fèces étaient le

R084536 (formé par N-désalkylation), représentant 3 % de la dose, et des produits d'hydroxylation (3 % de la dose) et de N-oxydation (2 % de la dose). La substance active non modifiée représentait environ 92 % à 94 % de la radioactivité totale dans le plasma. R107504 R084536 et R104065 (formé par O-déméthylation) ont été identifiés comme des métabolites plasmatiques mineurs.

Élimination

Une fraction importante de la substance active est excrétée sous sa forme initiale (environ 60 % à 65 % de la dose administrée dans l'urine et environ 5 % dans les selles). L'excrétion rénale de prucalopride non modifié implique les phénomènes de filtration passive et de sécrétion active. La clairance plasmatique du prucalopride atteint en moyenne 317 ml/min. Sa demi-vie terminale est d'environ un jour. Le steady-state est atteint au bout de trois à quatre jours. Avec un traitement comprenant une dose de 2 mg de prucalopride administrée une fois par jour, les concentrations plasmatiques au steady-state variaient entre des valeurs minimales et maximales de 2,5 et 7 ng/ml, respectivement. Le ratio d'accumulation après une dose quotidienne allait de 1,9 à 2,3. Les propriétés pharmacocinétiques du prucalopride sont proportionnelles à la dose à l'intérieur et au-delà de la gamme de doses thérapeutiques (testées jusqu'à 20 mg). Le prucalopride pris une fois par jour présente une cinétique dépendante du temps au cours d'un traitement prolongé.

Populations spécifiques

Pharmacocinétique de population

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

Par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques de prucalopride après une dose unique de 2 mg étaient en moyenne 25 % et 51 % plus élevées chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère (Cl_{CR} 50-79 ml/min) et modérée (Cl_{CR} 25-49 ml/min), respectivement. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), les concentrations plasmatiques étaient 2,3 fois plus élevées que les niveaux observés chez les sujets sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

L'élimination non rénale représente environ 35 % de l'élimination totale du produit. Dans une petite étude pharmacocinétique, la C_{max} et l'ASC du prucalopride ont été supérieures de 10 à 20 % en moyenne chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère par rapport aux volontaires sains (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une série importante d'études de pharmacologie de sécurité, mettant notamment l'accent sur les paramètres cardiovasculaires, n'a montré aucun changement pertinent au niveau des paramètres hémodynamiques et dérivés de l'ECG (QTc), à l'exception d'une faible augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle observée chez des porcs anesthésiés après injection en intraveineuse, et d'une augmentation de la pression artérielle chez des chiens conscients après injection bolus en intraveineuse, qui n'a été observée ni chez les chiens anesthésiés, ni après administration du produit par voie orale chez les chiens présentant des concentrations plasmatiques similaires. Dans une étude de toxicité néonatale/juvénile par voie sous-cutanée menée chez des rats âgés de 7 à 55 jours, la DSEO a été de

10 mg/kg/jour. Les rapports d'exposition (ASC_{0-24h}) à la DSEO comparativement à l'exposition observée chez des enfants (recevant environ 0,04 mg/kg par jour) étaient compris entre 21 à 71, ce qui confère des marges de sécurité suffisantes pour la dose clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Dioxyde de silicium colloïdal
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters en doses unitaires en aluminium/aluminium perforé (avec jours de la semaine inscrits) contenant 7 comprimés. Chaque emballage contient 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ou 84 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/581/002 (28 comprimés)

EU/1/09/581/004 (7 comprimés)

EU/1/09/581/006 (14 comprimés)

EU/1/09/581/008 (84 comprimés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 octobre 2009

Date de dernier renouvellement : 06 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis annuellement jusqu'au renouvellement.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Resolor 1 mg comprimés pelliculés
prucalopride

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de prucalopride (sous forme de succinate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 x 1 comprimés pelliculés
14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
84 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Resolor 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Resolor 2 mg comprimés pelliculés
prucalopride

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de prucalopride (sous forme de succinate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 x 1 comprimés pelliculés
14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
84 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Resolor 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Resolor 1 mg comprimés
prucalopride

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Resolor 2 mg comprimés
prucalopride

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

Lun Mar Mer Jeu Ven Sam Dim

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Resolor 1 mg comprimés pelliculés Resolor 2 mg comprimés pelliculés prucalopride

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Resolor et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Resolor
3. Comment prendre Resolor
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Resolor
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Resolor et dans quel cas est-il utilisé

Resolor contient la substance active prucalopride.

Resolor appartient à un groupe de médicaments améliorant la motilité de l'intestin (procinétiques gastro-intestinaux). Il agit sur la paroi musculaire de l'intestin, aidant ainsi à restaurer le fonctionnement normal de l'intestin. Resolor est utilisé dans le traitement de la constipation chronique chez les adultes pour lesquels les laxatifs n'ont pas les effets escomptés.

Ne pas utiliser chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Resolor

Ne prenez jamais Resolor

- si vous êtes allergique (hypersensible) au prucalopride ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés à la rubrique 6.
- si vous êtes sous dialyse rénale,
- si vous souffrez d'une perforation ou d'une obstruction de l'intestin, d'une inflammation sévère du tractus intestinal, telle que la maladie de Crohn, d'une rectocolite hémorragique ou d'un mégacôlon/mégarectum toxique.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Resolor.

Faites attention avec Resolor et informez votre médecin :

- si vous souffrez d'une maladie rénale sévère,
- si vous souffrez d'une maladie hépatique sévère,
- si vous faites actuellement l'objet d'un suivi par un médecin pour un problème médical grave, tel qu'une maladie pulmonaire ou cardiaque, une maladie mentale ou des troubles du système nerveux, un cancer, le SIDA ou une affection endocrinienne.

Si vous souffrez d'une diarrhée importante, l'efficacité de la pilule contraceptive peut diminuer et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire est recommandée. Consulter les informations qui se trouvent sur la notice de la pilule contraceptive que vous prenez.

Autres médicaments et Resolor

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Resolor avec des aliments et boissons

Resolor peut être pris avec ou sans aliments et boissons, à n'importe quel moment de la journée.

Grossesse et allaitement

L'utilisation de Resolor n'est pas recommandée au cours la grossesse.

- Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Resolor afin d'éviter une grossesse.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Resolor, informez votre médecin.

Lors de l'allaitement, le prucalopride peut passer dans le lait maternel. Il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement par Resolor. Parlez-en à votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Resolor ait un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, Resolor peut parfois provoquer des vertiges et une fatigue, notamment le premier jour du traitement, et cela peut avoir un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Resolor contient du lactose.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Resolor ?

Veillez toujours à prendre ce médicament comme il est expliqué dans cette notice ou en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Prenez Resolor chaque jour, aussi longtemps que votre médecin vous l'a indiqué.

Le médecin souhaitera peut-être réévaluer votre état de santé et les bénéfices du traitement continu après les 4 premières semaines, puis à intervalles réguliers.

La dose habituelle de Resolor pour la plupart des patients est un comprimé de 2 mg une fois par jour.

Si vous avez plus de 65 ans ou si vous souffrez d'une maladie hépatique sévère, la dose de départ est un comprimé de 1 mg une fois par jour; votre médecin pourra ensuite augmenter cette dose et passer à 2 mg une fois par jour, si nécessaire.

Votre médecin peut en outre vous recommander une dose plus faible de 1 mg par jour si vous souffrez d'une maladie rénale sévère.

Le fait de prendre une dose plus élevée que la dose recommandée n'augmentera pas l'efficacité du produit.

Resolor n'est destiné qu'aux adultes et ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans.

Si vous avez pris plus de Resolor que vous n'auriez dû

Il est important de vous conformer à la dose prescrite par votre médecin. Si vous avez pris plus de Resolor que vous n'auriez dû, il se peut que vous souffriez de diarrhée, de maux de tête et/ou de nausées. En cas de diarrhée, assurez-vous de boire assez d'eau.

Si vous oubliez de prendre Resolor

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez simplement la dose suivante au moment habituel.

Si vous arrêtez de prendre Resolor

Si vous arrêtez de prendre Resolor, votre constipation peut revenir.

Si vous avez d'autres questions sur ce médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables apparaissent principalement au début du traitement et disparaissent généralement après quelques jours de traitement continu.

Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment rapportés (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) : maux de tête, nausées, diarrhée et douleurs abdominales.

Les effets indésirables suivants ont été fréquemment rapportés (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) : diminution de l'appétit, vertiges, vomissements, digestion perturbée (dyspepsie), flatulences, bruits intestinaux anormaux, fatigue.

Les effets indésirables suivants ont également été observés (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) : tremblements, cœur battant plus fort, saignements rectaux (rectorragie), augmentation de la fréquence des mictions (pollakiurie), fièvre et sensation de malaise. Si votre cœur se met à battre plus fort, contactez votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Resolor

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le blister et l'emballage, après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans la plaquette thermoformée d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Resolor

La substance active est le prucalopride.

Un comprimé pelliculé de Resolor 1 mg contient 1 mg de prucalopride (sous forme de succinate).

Un comprimé pelliculé de Resolor 2 mg contient 2 mg de prucalopride (sous forme de succinate).

Les autres composants sont :

Lactose monohydraté (voir rubrique 2), cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), macrogol. Les comprimés 2 mg contiennent en outre de l'oxyde de fer rouge (E172), de l'oxyde de fer jaune (E172), de la laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Qu'est ce que Resolor et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Resolor 1 mg sont des comprimés blancs à blanc cassé, ronds, portant l'inscription « PRU 1 » sur un côté.

Les comprimés pelliculés de Resolor 2 mg sont des comprimés roses, ronds, portant l'inscription « PRU 2 » sur un côté.

Resolor se présente sous la forme de blisters en doses unitaires en aluminium/aluminium perforé (avec jours de la semaine inscrits) contenant 7 comprimés. Chaque emballage contient 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 ou 84 x 1 comprimé pelliculé.

Tous les formats de boîte peuvent ne pas être commercialisés dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlande

Fabricant

Sanico NV
Veedijk 59
B-2300 Turnhout
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>