

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Resolor 1 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de prucaloprida (como succinato).

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 142,5 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de forma biconvexa de color blanco a blanquecino, redondos, marcados con “PRU 1” en una de las caras.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Resolor está indicado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en adultos en los cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

*Adultos*: 2 mg una vez al día, con o sin alimentos, a cualquier hora del día.

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

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

La eficacia de la prucaloprida ha sido establecida en estudios doble ciego, controlados con placebo, de hasta tres meses de duración. La eficacia en periodos superiores a tres meses no ha sido demostrada en estudios controlados con placebo (ver sección 5.1). En caso de tratamiento prolongado, se debe reevaluar el beneficio de tratamiento a intervalos regulares.

#### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada (>65 años)*: Comenzar con 1 mg una vez al día (ver sección 5.2); en caso necesario, la dosis puede aumentarse a 2 mg una vez al día.

*Pacientes con insuficiencia renal*: La dosis en pacientes con insuficiencia renal avanzada (FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es de 1 mg una vez al día (ver secciones 4.3 y 5.2). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

*Pacientes con insuficiencia hepática*: Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) comienzan con 1 mg una vez al día que puede aumentarse a 2 mg en caso necesario para mejorar la

eficacia y si se tolera bien la dosis de 1 mg (ver secciones 4.4 y 5.2). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

*Población pediátrica:* Resolor no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Vía oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 6.1).
- Insuficiencia renal que requiera diálisis.
- Perforación u obstrucción intestinal debida a un trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarrecto/megacolon tóxico.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La excreción renal es la vía principal de eliminación de la prucaloprida (ver sección 5.2). Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal avanzada (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución al prescribir Resolor a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) ya que los datos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Se dispone de información limitada sobre la seguridad y eficacia de Resolor en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (por ej.: enfermedad cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos). Resolor debe prescribirse con precaución en pacientes con dichas patologías, especialmente cuando se utilice en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

En caso de diarrea grave, la eficacia de los anticonceptivos orales podría verse disminuida, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir posibles fallos del anticonceptivo oral (ver ficha técnica del anticonceptivo oral).

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa (ej. galactosemia o problemas de absorción de glucosa o galactosa) no deben tomar este medicamento..

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La prucaloprida presenta un bajo potencial de interacción farmacocinética. Se excreta principalmente en la orina sin alterar (aproximadamente el 60% de la dosis) y el metabolismo *in vitro* es muy lento.

La prucaloprida no inhibió las actividades específicas del CYP450 en los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos a las concentraciones terapéuticamente relevantes.

Aunque la prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes.

#### Efectos de la prucaloprida en la farmacocinética de otros medicamentos

Durante la coadministración de prucaloprida, se encontró un aumento del 30% en las concentraciones plasmáticas de la eritromicina. El mecanismo de interacción no está dilucidado.

La prucaloprida no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la warfarina, la digoxina, el alcohol, la paroxetina y anticonceptivos orales.

#### Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de la prucaloprida

El ketoconazol (200 mg 2 veces al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó la exposición sistémica a la prucaloprida en aproximadamente un 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante. Pueden esperarse interacciones de magnitud similar con otros inhibidores potentes de la P-gp tales como el verapamilo, la ciclosporina A y la quinidina.

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con prucaloprida.

##### Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de prucaloprida en mujeres embarazadas. En los ensayos clínicos se han observado casos de aborto espontáneo, aunque se desconoce la relación de causalidad con la prucaloprida en presencia de otros factores de riesgo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (incluidos el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal) (ver sección 5.3). No se recomienda la utilización de Resolor durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

En un estudio en seres humanos se ha demostrado que la prucaloprida se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de Resolor. Al no disponer de datos en mujeres lactantes activas durante el tratamiento con Resolor, deberá tomarse una decisión respecto a la suspensión de la lactancia o del tratamiento con Resolor teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el menor y del tratamiento para la mujer.

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Puede que Resolor ejerza una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que en los estudios clínicos se ha observado mareos y fatiga, especialmente durante el primer día de tratamiento (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

En un análisis integrado de 17 estudios doble ciego, controlados con placebo, Resolor se administró por vía oral a aproximadamente 3.300 pacientes con estreñimiento crónico. De estos, más de 1.500 pacientes recibieron Resolor a la dosis recomendada de 2 mg al día, mientras que aproximadamente 1.360 pacientes fueron tratados con 4 mg de prucaloprida al día. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al tratamiento con 2 mg de Resolor son la cefalea (17,8%) y los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal (13,7%), náuseas (13,7%) y diarrea (12,0%)). Las reacciones adversas ocurren principalmente al inicio del tratamiento y suelen desaparecer al cabo de pocos días continuando con el tratamiento. Se han notificado ocasionalmente otras reacciones adversas. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

##### Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados se han notificado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas de 2 mg. Las frecuencias corresponden a muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a

< 1/10), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se han calculado en base al análisis integrado de 17 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo.

<b>Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a Resolor</b>		
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencias</b>	<b>Reacción adversa a medicamento</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Temblor, migraña
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, dolor abdominal
	Frecuentes	Vómitos, dispepsia, flatulencia, ruidos gastrointestinales anormales
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Poco frecuentes	Pirexia, malestar general

#### Descripción de algunas reacciones adversas

Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con Resolor ocurrieron con una frecuencia similar a la observada con el placebo (diferencia en las incidencias entre la prucaloprida y el placebo no superior al 1%), a excepción de las náuseas y la diarrea que ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con Resolor aunque con diferencias menos pronunciadas (diferencias en las incidencias entre Resolor y el placebo del 1,3% para las náuseas y el 3,4% para la diarrea, respectivamente).

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

## 4.9 Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros laxantes, código ATC: A06AX05.

#### Mecanismo de acción

La prucaloprida es una dihidrobenzofurancarboxamida con actividades procinéticas gastrointestinales. La prucaloprida es un agonista selectivo de alta afinidad del receptor de serotonina (5-HT<sub>4</sub>), lo cual puede explicar sus efectos procinéticos. *In vitro*, se ha detectado afinidad por otros receptores solo a concentraciones al menos 150 veces superiores a las concentraciones que exceden su afinidad por el receptor 5-HT<sub>4</sub>. En ratas, la prucaloprida administrada *in vivo*, a dosis superiores a 5 mg/kg (igual o superior a 30-70 veces la exposición clínica), indujo hiperprolactinemia causada por una acción antagonista a nivel del receptor D2.

En perros, la prucaloprida altera los patrones de motilidad del colon a través de la estimulación del receptor de serotonina 5-HT<sub>4</sub>: estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico lento. Además, la prucaloprida induce contracciones peristálticas gigantes. Estas equivalen a movimientos de masa colónica en el humano y proporcionan la fuerza propulsora principal para la defecación. En perros, los efectos observados en el tracto digestivo son sensibles al bloqueo con antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>4</sub>, poniendo de manifiesto que los efectos observados se ejercen por medio de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT<sub>4</sub>.

Estos efectos farmacodinámicos de la prucaloprida se han confirmado en seres humanos con estreñimiento crónico mediante manometría en un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, con enmascaramiento para los evaluadores que investiga el efecto de 2 mg de prucaloprida y un laxante osmótico sobre la motilidad del colon según la determinación del número de contracciones colónicas propagadas de alta amplitud (HAPC, por sus siglas en inglés, conocidas también como contracciones migratorias gigantes). En comparación con un tratamiento para el estreñimiento que funciona a través de la acción osmótica, la estimulación procinética con prucaloprida aumentó la motilidad del colon según la determinación del número de HAPC durante las primeras 12 horas después de tomar el producto en fase de investigación. No se ha investigado el beneficio ni la importancia clínica de este mecanismo de acción en comparación con otros laxantes.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Población adulta

La eficacia de Resolor se ha establecido en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración en sujetos con estreñimiento crónico (n=1.279 con Resolor, 1.124 mujeres, 155 hombres). Las dosis de Resolor estudiadas en cada uno de estos tres estudios fueron de 2 mg y 4 mg una vez al día. La variable principal de valoración de la eficacia fue el porcentaje (%) de sujetos que alcanzaron la normalización de los movimientos intestinales definida como el promedio de tres o más deposiciones completas y espontáneas (DEC) por semana durante el periodo de tratamiento de 12 semanas.

La proporción de pacientes mujeres a quienes los laxantes no ofrecen el resultado adecuado tratadas con la dosis recomendada de 2 mg de Resolor (n=458) que alcanzó un promedio de  $\geq 3$  DEC por semana fue del 31,0% (semana 4) y 24,7% (semana 12), frente al 8,6% (semana 4) y 9,2% (semana 12) con placebo. Se alcanzó una mejoría clínicamente significativa de  $\geq 1$  DEC por semana, la variable secundaria de valoración de la eficacia más importante, en el 51,0% (semana 4) y 44,2% (semana 12) de los pacientes tratados con 2 mg de Resolor, frente al 21,7% (semana 4) y 22,6% (semana 12) de los tratados con placebo.

El efecto de Resolor sobre las deposiciones espontáneas (DE) también demostró ser estadísticamente superior al placebo para la proporción de pacientes que presentó un aumento de  $\geq 1$  DE por semana a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas. En la semana 12, el 68,3% de los pacientes tratados con 2 mg de Resolor presentó un aumento promedio de  $\geq 1$  DE por semana frente al 37,0% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$  frente a placebo).

En los tres estudios, el tratamiento con Resolor también produjo una mejoría significativa en un cuestionario validado y específico para la medición de síntomas de la enfermedad (PAC-SYM), entre ellos síntomas abdominales (distensión abdominal, molestias, dolor y cólicos), síntomas relacionados con las deposiciones (deposiciones incompletas, falsa alarma, esfuerzo, demasiado duras, demasiado pequeñas) y síntomas rectales (deposiciones dolorosas, quemazón, sangrado/desgarro), que fueron determinados en la semana 4 y la semana 12. En la semana 4, la proporción de pacientes con una mejoría de  $\geq 1$  frente al valor basal en las subescalas de síntomas abdominales, síntomas relacionados con las deposiciones y síntomas rectales del cuestionario PAC-SYM fue del 41,3%, 41,6% y 31,3% respectivamente en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor en comparación con el 26,9%, 24,4% y 22,9% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron resultados similares en la semana 12: el 43,4%, 42,9% y 31,7% respectivamente en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor frente al 26,9%, 27,2% y 23,4% en los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$  frente a placebo).

También se observó un beneficio significativo en una serie de medidas de calidad de vida, tales como el grado de satisfacción con el tratamiento y con los hábitos intestinales, molestias físicas y psicosociales así como preocupaciones, en las evaluaciones realizadas en la semana 4 y en la semana 12. En la semana 4, la proporción de pacientes con una mejoría de  $\geq 1$  frente al valor basal en la subescala de satisfacción con la calidad de vida de la evaluación del estreñimiento por el paciente (PAC-QOL) fue del 47,7% en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor en comparación con el 20,2% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron resultados similares en la semana 12: el 46,9% en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor frente al 19,0% en los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$  frente a placebo).

Además, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Resolor en pacientes varones con estreñimiento crónico se evaluaron en un estudio de 12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (N=370). Se cumplió el criterio principal de valoración del estudio: un porcentaje más alto estadísticamente significativo de sujetos en el grupo de Resolor (37,9%) tuvo un promedio de  $\geq 3$  DEC/semana en comparación con los sujetos en el grupo de tratamiento con placebo (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) durante el periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas. El perfil de seguridad de Resolor fue acorde con el que se observó en las pacientes mujeres.

#### Estudio a largo plazo

La eficacia y la seguridad de Resolor en pacientes (de  $\geq 18$  años de edad) con estreñimiento crónico fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración (N=361). La proporción de pacientes con una frecuencia semanal promedio de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas y completas (DEC) (es decir, pacientes con respuesta) durante la fase de tratamiento a doble ciego de 24 semanas no fue estadísticamente diferente ( $p = 0,367$ ) entre los grupos de tratamiento con Resolor (25,1%) y con placebo (20,7%). La diferencia entre grupos de tratamiento en la frecuencia semanal promedio de  $\geq 3$  DEC no fue estadísticamente significativa a lo largo de las semanas 1 a 12, lo que no coincide con los otros 5 estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración, que demostraron eficacia en este punto temporal en pacientes adultos. En consecuencia, se considera que el estudio no es concluyente

con respecto a la eficacia. Sin embargo, la totalidad de los datos, incluidos los otros estudios a doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas, respalda la eficacia de Resolor. El perfil de seguridad de Resolor en este estudio de 24 semanas fue coherente con el observado en los estudios previos de 12 semanas.

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

#### Estudio TQT

Se ha realizado un estudio exhaustivo sobre el QT para evaluar los efectos de Resolor en el intervalo QT a dosis terapéuticas (2 mg) y supraterapéuticas (10 mg) y se comparó con los efectos del placebo y un control positivo. Este estudio no mostró diferencias significativas entre Resolor y el placebo en ninguna de las dosis, basado en las mediciones medias del QT y en un análisis de los valores extremos, confirmando los resultados de dos estudios controlados con placebo sobre el QT. En los ensayos clínicos doble ciego, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el QT y de arritmias ventriculares fue baja y similar a la observada con placebo.

#### Población pediátrica

La eficacia y la seguridad de Resolor en pacientes pediátricos (de 6 meses a 18 años de edad) con estreñimiento funcional fueron evaluadas en un estudio de 8 semanas, a doble ciego y controlado con placebo (N = 213), seguido de un estudio de 16 semanas, abierto, controlado con comparador (polietilenglicol 4000) por un máximo de 24 semanas (N = 197). La dosis de inicio fue de 0,04 mg/kg/día, ajustada entre 0,02 y 0,06 mg/kg/día (hasta un máximo de 2 mg diarios) para los niños con un peso  $\leq 50$  kg, administrada en forma de solución oral de Resolor o el placebo correspondiente. Los niños con un peso  $> 50$  kg recibieron 2 mg/día de Resolor en comprimidos o el placebo correspondiente.

La respuesta al tratamiento fue definida como un promedio de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas (DE) por semana, y un promedio de episodios de incontinencia fecal de  $\leq 1$  cada 2 semanas. Los resultados del estudio no indicaron ninguna diferencia en eficacia entre Resolor y el placebo, con tasas de respuesta del 17% y 17,8%, respectivamente (P= 0,9002). Resolor fue bien tolerado en términos generales. La incidencia de sujetos con un mínimo de 1 acontecimiento adverso emergente del tratamiento fue similar entre el grupo de tratamiento con Resolor (69,8%) y el grupo de placebo (60,7%). Globalmente, el perfil de seguridad de Resolor en niños fue el mismo que en adultos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

El metabolismo no es la vía principal de eliminación de la prucaloprida. *In vitro*, el metabolismo hepático en humanos es muy lento, encontrándose solo pequeñas cantidades de metabolitos. En un estudio realizado en el hombre de dosis orales con prucaloprida radiomarcada, se recuperaron pequeñas cantidades de siete metabolitos en orina y heces. El metabolito cuantitativamente más importante en las excreciones, el R107504, daba cuenta del 3,2% y 3,1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. Otros metabolitos identificados y cuantificados en la orina y las heces fueron el R084536 (formado por N-desalquilación) que daba cuenta del 3% de la dosis y productos de hidroxilación (3% de la dosis) y N-oxidación (2% de la dosis). El principio activo inalterado supuso un 92-94% de la radiactividad total en plasma. El R107504, R084536 y R104065 (formados por O-desmetilación) se identificaron como metabolitos plasmáticos menores.

### Eliminación

Una gran proporción del principio activo es excretado de forma inalterada (el 60-65% de la dosis administrada en orina y aproximadamente el 5% en heces). La excreción renal de la prucaloprida inalterada se debe tanto a filtración pasiva como a secreción activa. El aclaramiento plasmático promedio de la prucaloprida es de 317 ml/min. Su semivida terminal es de aproximadamente un día. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días. Con el tratamiento diario de 2 mg de prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre 2,5 ng/ml y 7 ng/ml, para los valores valle y pico, respectivamente. La proporción de acumulación después de la dosificación única diaria varió de 1,9 a 2,3. La farmacocinética de la prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y por encima del rango terapéutico (estudiado hasta 20 mg). La prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado.

### Poblaciones especiales

#### Farmacocinética poblacional

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de la prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron de media un 25% y un 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve ( $Cl_{CR}$  50-79 ml/min) y moderada ( $Cl_{CR}$  25-49 ml/min), respectivamente. En los sujetos con insuficiencia renal avanzada ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2,3 veces superiores a las concentraciones en los sujetos sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Insuficiencia hepática

La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total. En un pequeño estudio de farmacocinética, la  $C_{máx}$  y el AUC de prucaloprida fueron como promedio un 10-20% mayores en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, en comparación con los sujetos sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Una serie extensa de estudios de farmacología sobre seguridad con especial énfasis en los parámetros cardiovasculares no mostró cambios relevantes en los parámetros hemodinámicos ni en los parámetros derivados del ECG (QTc) a excepción de un aumento moderado de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observados tras la administración intravenosa en cerdos anestesiados, así como un aumento de la presión arterial tras la administración de un bolo intravenoso en perros conscientes, que no se observó ni en perros anestesiados ni tras la administración oral en perros que alcanzaron cifras plasmáticas similares. Un estudio de toxicidad neonatal/juvenil subcutánea llevado a cabo en ratas de 7 a 55 días de edad produjo un nivel de exposición sin efectos adversos observados (NOAEL) de 10 mg/kg/día. Los cocientes de exposición  $AUC_{0-24h}$  en el NOAEL frente a niños (con dosis de aproximadamente 0,04 mg/kg por día) estuvieron en un rango entre 21 y 71, lo que ofrece márgenes adecuados de seguridad para la dosis clínica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Dióxido de silicio coloidal  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Triacetina  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters unidos perforados de aluminio/aluminio (con calendario grabado) de 7 comprimidos. Cada envase contiene 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 u 84 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

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

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15/octubre/2009

Fecha de la última renovación: 06/junio/2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Resolor 2 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de prucaloprida (como succinato).

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 156,75 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de forma biconvexa, de color rosa, redondos, marcados con "PRU 2" en una de las caras.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Resolor está indicado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en adultos en los cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

*Adultos:* 2 mg una vez al día, con o sin alimentos, a cualquier hora del día.

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

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

La eficacia de la prucaloprida ha sido establecida en estudios doble ciego, controlados con placebo, de hasta tres meses de duración. La eficacia en periodos superiores a tres meses no ha sido demostrada en estudios controlados con placebo (ver sección 5.1). En caso de tratamiento prolongado, se debe reevaluar el beneficio de tratamiento a intervalos regulares.

#### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada (>65 años):* Comenzar con 1 mg una vez al día (ver sección 5.2); en caso necesario, la dosis puede aumentarse a 2 mg una vez al día.

*Pacientes con insuficiencia renal:* La dosis en pacientes con insuficiencia renal avanzada (FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es de 1 mg una vez al día (ver secciones 4.3 y 5.2). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) comienzan con 1 mg una vez al día que puede aumentarse a 2 mg en caso necesario para mejorar la

eficacia y si se tolera bien la dosis de 1 mg (ver secciones 4.4 y 5.2). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

*Población pediátrica:* Resolor no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Vía oral.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 6.1).
- Insuficiencia renal que requiera diálisis.
- Perforación u obstrucción intestinal debida a un trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarrecto/megacolon tóxico.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La excreción renal es la vía principal de eliminación de la prucaloprida (ver sección 5.2). Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal avanzada (ver sección 4.2).

Se debe tener precaución al prescribir Resolor a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) ya que los datos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

Se dispone de información limitada sobre la seguridad y eficacia de Resolor en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (por ej.: enfermedad cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos). Resolor debe prescribirse con precaución en pacientes con dichas patologías, especialmente cuando se utilice en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

En caso de diarrea grave, la eficacia de los anticonceptivos orales podría verse disminuida, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir posibles fallos del anticonceptivo oral (ver ficha técnica del anticonceptivo oral).

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa (ej. galactosemia o problemas de absorción de glucosa o galactosa) no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La prucaloprida presenta un bajo potencial de interacción farmacocinética. Se excreta principalmente en la orina sin alterar (aproximadamente el 60% de la dosis) y el metabolismo *in vitro* es muy lento.

La prucaloprida no inhibió las actividades específicas del CYP450 en los estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos a las concentraciones terapéuticamente relevantes.

Aunque la prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes.

#### Efectos de la prucaloprida en la farmacocinética de otros medicamentos

Durante la coadministración de prucaloprida, se encontró un aumento del 30% en las concentraciones plasmáticas de la eritromicina. El mecanismo de interacción no está dilucidado.

La prucaloprida no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la warfarina, la digoxina, el alcohol, la paroxetina y anticonceptivos orales.

#### Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de la prucaloprida

El ketoconazol (200 mg 2 veces al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó la exposición sistémica a la prucaloprida en aproximadamente un 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante. Pueden esperarse interacciones de magnitud similar con otros inhibidores potentes de la P-gp tales como el verapamilo, la ciclosporina A y la quinidina.

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con prucaloprida.

##### Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de prucaloprida en mujeres embarazadas. En los ensayos clínicos se han observado casos de aborto espontáneo, aunque se desconoce la relación de causalidad con la prucaloprida en presencia de otros factores de riesgo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (incluidos el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No se recomienda la utilización de Resolor durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

En un estudio en seres humanos se ha demostrado que la prucaloprida se excreta en la leche materna. No obstante, no se anticipan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de Resolor. Al no disponer de datos en mujeres lactantes activas durante el tratamiento con Resolor, deberá tomarse una decisión respecto a la suspensión de la lactancia o del tratamiento con Resolor teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el menor y del tratamiento para la mujer.

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Puede que Resolor ejerza una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que en los estudios clínicos se ha observado mareos y fatiga, especialmente durante el primer día de tratamiento (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Un análisis integrado de 17 estudios doble ciego, controlados con placebo, Resolor se administró por vía oral a aproximadamente 3.300 pacientes con estreñimiento crónico. De estos, más de 1.500 pacientes recibieron Resolor a la dosis recomendada de 2 mg al día, mientras que aproximadamente 1.360 pacientes fueron tratados con 4 mg de prucaloprida al día. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al tratamiento con 2 mg de Resolor son la cefalea (17,8%) y los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal (13,7%), náuseas (13,7%) y diarrea (12,0%)). Las reacciones adversas ocurren principalmente al inicio del tratamiento y suelen desaparecer al cabo de pocos días continuando con el tratamiento. Se han notificado ocasionalmente otras reacciones adversas. La mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

##### Tabla de reacciones adversas

En los ensayos clínicos controlados se han comunicado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas de 2 mg. Las frecuencias corresponden a muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ) a

< 1/10), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se han calculado en base al análisis integrado de 17 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo.

<b>Tabla 1: Reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a Resolor</b>		
<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Incidencias</b>	<b>Reacción adversa a medicamento</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Temblor, migraña
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, dolor abdominal
	Frecuentes	Vómitos, dispepsia, flatulencia, ruidos gastrointestinales anormales
	Poco frecuentes	Hemorragia rectal
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Polaquiuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Poco frecuentes	Pirexia, malestar general

#### Descripción de algunas reacciones adversas

Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con Resolor ocurrieron con una frecuencia similar a la observada con el placebo (diferencia en las incidencias entre la prucaloprida y el placebo no superior al 1%) a excepción de las náuseas y la diarrea que ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con Resolor aunque con diferencias menos pronunciadas (diferencias en las incidencias entre Resolor y el placebo del 1,3% para las náuseas y el 3,4% para la diarrea, respectivamente).

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

## 4.9 Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros laxantes, código ATC: A06AX05.

#### Mecanismo de acción

La prucaloprida es una dihidrobenzofurancarboxamida con actividades procinéticas gastrointestinales. La prucaloprida es un agonista selectivo de alta afinidad del receptor de serotonina (5-HT<sub>4</sub>), lo cual puede explicar sus efectos procinéticos. *In vitro*, se ha detectado afinidad por otros receptores solo a concentraciones al menos 150 veces superiores a las concentraciones que exceden su afinidad por el receptor 5-HT<sub>4</sub>. En ratas, la prucaloprida administrada *in vivo*, a dosis superiores a 5 mg/kg (igual o superior a 30-70 veces la exposición clínica), indujo hiperprolactinemia causada por una acción antagonista a nivel del receptor D2.

En perros, la prucaloprida altera los patrones de motilidad del colon a través de la estimulación del receptor de serotonina 5-HT<sub>4</sub>: estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico lento. Además, la prucaloprida induce contracciones peristálticas gigantes. Estas equivalen a movimientos de masa colónica en el humano y proporcionan la fuerza propulsora principal para la defecación. En perros, los efectos observados en el tracto digestivo son sensibles al bloqueo con antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>4</sub>, poniendo de manifiesto que los efectos observados se ejercen por medio de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT<sub>4</sub>.

Estos efectos farmacodinámicos de la prucaloprida se han confirmado en seres humanos con estreñimiento crónico mediante manometría en un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, con enmascaramiento para los evaluadores que investiga el efecto de 2 mg de prucaloprida y un laxante osmótico sobre la motilidad del colon según la determinación del número de contracciones colónicas propagadas de alta amplitud (HAPC, por sus siglas en inglés, conocidas también como contracciones migratorias gigantes). En comparación con un tratamiento para el estreñimiento que funciona a través de la acción osmótica, la estimulación procinética con prucaloprida aumentó la motilidad del colon según la determinación del número de HAPC durante las primeras 12 horas después de tomar el producto en fase de investigación. No se ha investigado el beneficio ni la importancia clínica de este mecanismo de acción en comparación con otros laxantes.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Población adulta

La eficacia de Resolor se ha establecido en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración en sujetos con estreñimiento crónico (n=1.279 con Resolor, 1.124 mujeres, 155 hombres). Las dosis de Resolor estudiadas en cada uno de estos tres estudios fueron de 2 mg y 4 mg una vez al día. La variable principal de valoración de la eficacia fue el porcentaje (%) de sujetos que alcanzaron la normalización de los movimientos intestinales definida como el promedio de tres o más deposiciones completas y espontáneas (DEC) por semana durante el periodo de tratamiento de 12 semanas.

La proporción de pacientes mujeres a quienes los laxantes no ofrecen el resultado adecuado tratadas con la dosis recomendada de 2 mg de Resolor (n=458) que alcanzó un promedio de  $\geq 3$  DEC por semana fue del 31,0% (semana 4) y 24,7% (semana 12), frente al 8,6% (semana 4) y 9,2% (semana 12) con placebo. Se alcanzó una mejoría clínicamente significativa de  $\geq 1$  DEC por semana, la variable secundaria de valoración de la eficacia más importante, en el 51,0% (semana 4) y 44,2% (semana 12) de los pacientes tratados con 2 mg de Resolor, frente al 21,7% (semana 4) y 22,6% (semana 12) de los tratados con placebo.

El efecto de Resolor sobre las deposiciones espontáneas (DE) también demostró ser estadísticamente superior al placebo para la proporción de pacientes que presentó un aumento de  $\geq 1$  DE por semana a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas. En la semana 12, el 68,3% de los pacientes tratados con 2 mg de Resolor presentó un aumento promedio de  $\geq 1$  DE por semana frente al 37,0% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$  frente a placebo).

En los tres estudios, el tratamiento con Resolor también produjo una mejoría significativa en un cuestionario validado y específico para la medición de síntomas de la enfermedad (PAC-SYM), entre ellos síntomas abdominales (distensión abdominal, molestias, dolor y cólicos), síntomas relacionados con las deposiciones (deposiciones incompletas, falsa alarma, esfuerzo, demasiado duras, demasiado pequeñas) y síntomas rectales (deposiciones dolorosas, quemazón, sangrado/desgarro), que fueron determinados en la semana 4 y la semana 12. En la semana 4, la proporción de pacientes con una mejoría de  $\geq 1$  frente al valor basal en las subescalas de síntomas abdominales, síntomas relacionados con las deposiciones y síntomas rectales del cuestionario PAC-SYM fue del 41,3%, 41,6% y 31,3% respectivamente en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor en comparación con el 26,9%, 24,4% y 22,9% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron resultados similares en la semana 12: el 43,4%, 42,9% y 31,7% respectivamente en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor frente al 26,9%, 27,2% y 23,4% en los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$  frente a placebo).

También se observó un beneficio significativo en una serie de medidas de calidad de vida, tales como el grado de satisfacción con el tratamiento y con los hábitos intestinales, molestias físicas y psicosociales así como preocupaciones, en las evaluaciones realizadas en la semana 4 y en la semana 12. En la semana 4, la proporción de pacientes con una mejoría de  $\geq 1$  frente al valor basal en la subescala de satisfacción con la calidad de vida de la evaluación del estreñimiento por el paciente (PAC-QOL) fue del 47,7% en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor en comparación con el 20,2% en los pacientes tratados con placebo. Se observaron resultados similares en la semana 12: el 46,9% en los pacientes tratados con 2 mg de Resolor frente al 19,0% en los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$  frente a placebo).

Además, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Resolor en pacientes varones con estreñimiento crónico se evaluaron en un estudio de 12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (N=370). Se cumplió el criterio principal de valoración del estudio: un porcentaje más alto estadísticamente significativo de sujetos en el grupo de Resolor (37,9%) tuvo un promedio de  $\geq 3$  DEC/semana en comparación con los sujetos en el grupo de tratamiento con placebo (17,7%) ( $p < 0,0001$ ) durante el periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas. El perfil de seguridad de Resolor fue acorde con el que se observó en las pacientes mujeres.

#### Estudio a largo plazo

La eficacia y la seguridad de Resolor en pacientes (de  $\geq 18$  años de edad) con estreñimiento crónico fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración (N=361). La proporción de pacientes con una frecuencia semanal promedio de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas y completas (DEC) (es decir, pacientes con respuesta) durante la fase de tratamiento a doble ciego de 24 semanas no fue estadísticamente diferente ( $p = 0,367$ ) entre los grupos de tratamiento con Resolor (25,1%) y con placebo (20,7%). La diferencia entre grupos de tratamiento en la frecuencia semanal promedio de  $\geq 3$  DEC no fue estadísticamente significativa a lo largo de las semanas 1 a 12, lo que no coincide con los otros 5 estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración, que demostraron eficacia en este punto temporal en pacientes adultos. En consecuencia, se considera que el estudio no es concluyente

con respecto a la eficacia. Sin embargo, la totalidad de los datos, incluidos los otros estudios a doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas, respalda la eficacia de Resolor. El perfil de seguridad de Resolor en este estudio de 24 semanas fue coherente con el observado en los estudios previos de 12 semanas.

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

#### Estudio TQT

Se ha realizado un estudio exhaustivo sobre el QT para evaluar los efectos de Resolor en el intervalo QT a dosis terapéuticas (2 mg) y supraterapéuticas (10 mg) y se comparó con los efectos del placebo y un control positivo. Este estudio no mostró diferencias significativas entre Resolor y el placebo en ninguna de las dosis, basado en las mediciones medias del QT y en un análisis de los valores extremos, confirmando los resultados de dos estudios controlados con placebo sobre el QT. En los ensayos clínicos doble ciego, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el QT y de arritmias ventriculares fue baja y similar a la observada con placebo.

#### Población pediátrica

La eficacia y la seguridad de Resolor en pacientes pediátricos (de 6 meses a 18 años de edad) con estreñimiento funcional fueron evaluadas en un estudio de 8 semanas, a doble ciego y controlado con placebo (N = 213), seguido de un estudio de 16 semanas, abierto, controlado con comparador (polietilenglicol 4000) por un máximo de 24 semanas (N = 197). La dosis de inicio fue de 0,04 mg/kg/día, ajustada entre 0,02 y 0,06 mg/kg/día (hasta un máximo de 2 mg diarios) para los niños con un peso  $\leq 50$  kg, administrada en forma de solución oral de Resolor o el placebo correspondiente. Los niños con un peso  $> 50$  kg recibieron 2 mg/día de Resolor en comprimidos o el placebo correspondiente.

La respuesta al tratamiento fue definida como un promedio de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas (DE) por semana, y un promedio de episodios de incontinencia fecal de  $\leq 1$  cada 2 semanas. Los resultados del estudio no indicaron ninguna diferencia en eficacia entre Resolor y el placebo, con tasas de respuesta del 17% y 17,8%, respectivamente (P= 0,9002). Resolor fue bien tolerado en términos generales. La incidencia de sujetos con un mínimo de 1 acontecimiento adverso emergente del tratamiento fue similar entre el grupo de tratamiento con Resolor (69,8%) y el grupo de placebo (60,7%). Globalmente, el perfil de seguridad de Resolor en niños fue el mismo que en adultos.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

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

#### Distribución

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

#### Biotransformación

El metabolismo no es la vía principal de eliminación de la prucaloprida. *In vitro*, el metabolismo hepático en humanos es muy lento, encontrándose solo pequeñas cantidades de metabolitos. En un estudio realizado en el hombre de dosis orales con prucaloprida radiomarcada, se recuperaron pequeñas cantidades de siete metabolitos en orina y heces. El metabolito cuantitativamente más importante en las excreciones, el R107504, daba cuenta del 3,2% y 3,1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. Otros metabolitos identificados y cuantificados en la orina y las heces fueron el R084536 (formado por N-desalquilación) que daba cuenta del 3% de la dosis y productos de hidroxilación (3% de la dosis) y N-oxidación (2% de la dosis). El principio activo inalterado supuso un 92-94% de la radiactividad total en plasma. El R107504, R084536 y R104065 (formados por O-desmetilación) se identificaron como metabolitos plasmáticos menores.

### Eliminación

Una gran proporción del principio activo es excretado de forma inalterada (el 60-65% de la dosis administrada en orina y aproximadamente el 5% en heces). La excreción renal de la prucaloprida inalterada se debe tanto a filtración pasiva como a secreción activa. El aclaramiento plasmático promedio de la prucaloprida es de 317 ml/min. Su semivida terminal es de aproximadamente un día. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días. Con el tratamiento diario de 2 mg de prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre 2,5 ng/ml y 7 ng/ml, para los valores valle y pico, respectivamente. La proporción de acumulación después de la dosificación única diaria varió de 1,9 a 2,3. La farmacocinética de la prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y por encima del rango terapéutico (estudiado hasta 20 mg). La prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado.

### Poblaciones especiales

#### Farmacocinética poblacional

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de la prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron de media un 25% y un 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve ( $Cl_{CR}$  50-79 ml/min) y moderada ( $Cl_{CR}$  25-49 ml/min), respectivamente. En los sujetos con insuficiencia renal avanzada ( $Cl_{CR} \leq 24$  ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2,3 veces superiores a las concentraciones en los sujetos sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Insuficiencia hepática

La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total. En un pequeño estudio de farmacocinética, la  $C_{máx}$  y el AUC de prucaloprida fueron como promedio un 10-20% mayores en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, en comparación con los sujetos sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Una serie extensa de estudios de farmacología sobre seguridad con especial énfasis en los parámetros cardiovasculares no mostró cambios relevantes en los parámetros hemodinámicos ni en los parámetros derivados del ECG (QTc) a excepción de un aumento moderado de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial observados tras la administración intravenosa en cerdos anestesiados, así como un aumento de la presión arterial tras la administración de un bolo intravenoso en perros conscientes, que no se observó ni en perros anestesiados ni tras la administración oral en perros que alcanzaron cifras plasmáticas similares. Un estudio de toxicidad neonatal/juvenil subcutánea llevado a cabo en ratas de 7 a 55 días de edad produjo un nivel de exposición sin efectos adversos observados (NOAEL) de 10 mg/kg/día. Los cocientes de exposición  $AUC_{0-24h}$  en el NOAEL frente a niños (con dosis de aproximadamente 0,04 mg/kg por día) estuvieron en un rango entre 21 y 71, lo que ofrece márgenes adecuados de seguridad para la dosis clínica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Dióxido de silicio coloidal  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Triacetina  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el blister original para protegerlo de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blisters unidos perforados de aluminio/aluminio (con calendario grabado) de 7 comprimidos. Cada envase contiene 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 u 84 x 1 comprimidos recubiertos con película.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

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

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

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15/octubre/2009

Fecha de la última renovación: 06/junio/2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Resolor 1 mg comprimidos recubiertos con película.  
prucaloprida.

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de prucaloprida (como succinato).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 x 1 comprimidos recubiertos con película.  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película.  
28 x 1 comprimidos recubiertos con película.  
84 x 1 comprimidos recubiertos con película.

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Resolor 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CARTÓN**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Resolor 2 mg comprimidos recubiertos con película.  
prucaloprida.

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de prucaloprida (como succinato).

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 x 1 comprimidos recubiertos con película.  
14 x 1 comprimidos recubiertos con película.  
28 x 1 comprimidos recubiertos con película  
84 x 1 comprimidos recubiertos con película

#### **5. FORMA Y VÍA (S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Resolor 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Resolor 1 mg comprimidos.  
prucaloprida.

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Lu Ma Mi Ju Vi Sa Do

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Resolor 2 mg comprimidos.  
prucaloprida.

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. OTROS**

Lu Ma Mi Ju Vi Sa Do

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Resolor 1 mg comprimidos recubiertos con película Resolor 2 mg comprimidos recubiertos con película prucaloprida**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Resolor y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Resolor
3. Cómo tomar Resolor
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Resolor
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Resolor y para qué se utiliza**

Resolor contiene el principio activo prucaloprida.

Resolor pertenece a un grupo de medicamentos que potencian la motilidad intestinal (procinéticos gastrointestinales). Actúa sobre la pared muscular del intestino, ayudando a restaurar el funcionamiento normal del mismo. Resolor se utiliza para el tratamiento del estreñimiento crónico en adultos en los que los laxantes no funcionan del todo.

No se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Resolor**

##### **No tome Resolor:**

- si es alérgico a la prucaloprida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si está en diálisis renal,
- si padece perforación u obstrucción de la pared intestinal, si padece inflamación grave del tracto intestinal, como por ejemplo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o megarrecto/megacolon tóxico.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Resolor.

Tenga especial cuidado con Resolor e informe a su médico:

- si padece enfermedad renal grave,
- si padece enfermedad del hígado grave,
- si está actualmente bajo supervisión médica debido a un problema médico grave como enfermedad pulmonar o cardíaca, problemas de salud mental o del sistema nervioso, cáncer, SIDA o un trastorno hormonal.

Si usted padece diarrea grave, es posible que la píldora anticonceptiva no funcione de forma correcta por lo que se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional. Lea las instrucciones del prospecto de la píldora anticonceptiva que esté tomando.

#### **Uso de Resolor con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

#### **Toma de Resolor con alimentos y bebidas**

Resolor puede administrarse con o sin alimentos y bebidas a cualquier hora del día.

#### **Embarazo y lactancia**

No se recomienda utilizar Resolor durante el embarazo.

- Si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico.
- Utilice un método anticonceptivo efectivo mientras toma Resolor para evitar el embarazo.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Resolor, consulte a su médico.

Durante la lactancia, la prucaloprida puede pasar a la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Resolor. Consulte a su médico sobre este asunto.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es improbable que Resolor afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, Resolor puede ocasionar algunas veces mareos y cansancio, especialmente el primer día del tratamiento, lo cual puede tener un efecto sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

#### **Resolor contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Resolor**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Tome Resolor cada día durante el tiempo indicado por su médico.

Es posible que su médico desee volver a evaluar su estado y el beneficio de seguir con el tratamiento una vez transcurridas las primeras 4 semanas y posteriormente a intervalos regulares.

La dosis recomendada de Resolor en la mayoría de los pacientes es de un comprimido de 2 mg una vez al día.

Si usted tiene más de 65 años o tiene una enfermedad de hígado grave, la dosis inicial es de un comprimido de 1 mg una vez al día, que su médico podrá aumentar a 2 mg al día si lo considera necesario.

Su médico también podrá recomendar una dosis inferior de un comprimido de 1 mg al día si usted padece enfermedad renal grave.

No obtendrá mejores resultados tomando dosis superiores a las recomendadas.

Resolor solo debe utilizarse en adultos y no debe usarse en niños o adolescentes menores de 18 años.

### **Si toma más Resolor del que debe**

Es importante que tome la dosis prescrita por su médico. Si usted ha tomado más Resolor del que debiera, es posible que tenga diarrea, dolor de cabeza y/o náuseas. En caso de diarrea, asegúrese de beber suficiente agua.

### **Si olvidó tomar Resolor**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

### **Si interrumpe el tratamiento con Resolor**

Si interrumpe el tratamiento con Resolor, es posible que vuelva a padecer estreñimiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Resolor puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos ocurren fundamentalmente al inicio del tratamiento y suelen desaparecer al cabo de unos días continuando el tratamiento.

Los siguientes efectos adversos se han comunicado con mucha frecuencia (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, ganas de vomitar, diarrea y dolor abdominal.

Los siguientes efectos adversos se han comunicado con frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): disminución del apetito, mareos, vómitos, alteración en la digestión (dispepsia), flatulencia, ruidos intestinales anormales, cansancio.

Asimismo se han observado los siguientes efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): temblores, palpitaciones, sangrado rectal, aumento en la frecuencia de la micción (polaquiuria: aumento en la frecuencia de orinar), fiebre y malestar general. Consulte a su médico en caso de que ocurran palpitaciones.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Resolor**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Resolor

El principio activo es prucaloprida.

Un comprimido recubierto con película de Resolor 1 mg contiene 1 mg de prucaloprida (como succinato).

Un comprimido recubierto con película de Resolor 2 mg contiene 2 mg de prucaloprida (como succinato).

Los demás componentes son:

Lactosa monohidrato (ver sección 2), celulosa microcristalina, dióxido de sílice coloidal, estearato magnésico, hipromelosa, triacetin, dióxido de titanio (E171), macrogol. El comprimido de 2 mg también contiene óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), y laca de aluminio carmín índigo (E132).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Resolor comprimidos recubiertos con película de 1 mg son comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, marcados con “PRU 1” en una de las caras.

Resolor comprimidos recubiertos con película de 2 mg son comprimidos de color rosa, redondos, marcados con “PRU 2” en una de las caras.

Resolor se presenta en blísters unidosis de aluminio/aluminio perforados (con calendario grabado) que contienen 7 comprimidos. Cada envase contiene 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 u 84 x 1 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza

50-58 Baggot Street Lower

Dublin 2

D02 HW68

Irlanda

### Fabricante

Sanico NV

Veedijk 59

B-2300 Turnhout

Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

#### Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

#### България

Такеда България ЕООД

Тел.: +359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto: .**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: [http://www.ema.europa.eu\\_](http://www.ema.europa.eu_)