Resolor

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 m^2) 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 débuter 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 (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥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 :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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-HT_4) 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-HT_4. 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-HT_4 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-HT_4 montrant ainsi que les effets observés sont exercés, par une action sélective, sur les récepteurs 5-HT_4.

Ces effets pharmacodynamiques du rucalopride ont été confirmés par manométrie chez des patients souffrant de constipation chronique lors d'une étude croisée, randomisée en ouvert, en aveugle pour l'interprétateur, 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 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 (Vd_{ss}) 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 excreta, 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} ≤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/juvénile 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 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande
medinfoEMEA@takeda.com

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

11/2022

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