SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Resolor filmomhulde tabletten, 2 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg prucalopride (als succinaat).

Hulpstoffen met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 156,75 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, ronde, dubbelbolle tabletten, aan één zijde gemarkeerd met "PRU 2".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Resolor is geïndiceerd voor symptomatische behandeling van chronische obstipatie bij volwassenen bij wie laxeermiddelen tot onvoldoende verlichting leiden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen: 2 mg eenmaal daags met of zonder voedsel, op elk moment van de dag.

Gezien de specifieke werking van prucalopride (stimulatie van de propulsieve motiliteit) zal overschrijding van de dagdosis van 2 mg naar verwachting de werkzaamheid niet vergroten.

Als de eenmaaldaagse inname van prucalopride na 4 weken behandeling nog geen effect heeft, moet de patiënt opnieuw worden onderzocht en worden heroverwogen of voortzetting van de behandeling zinvol is.

De werkzaamheid van prucalopride is tot maximaal 3 maanden vastgesteld in dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Na 3 maanden is de werkzaamheid niet vastgesteld in placebogecontroleerde onderzoeken (zie rubriek 5.1). In geval van langdurige behandeling moet het profijt regelmatig worden herbeoordeeld.

Speciale patiëntengroepen
Ouderen (> 65 jaar): begin met 1 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2); zo nodig kan de dosis worden verhoogd tot 2 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierfunctiestoornis: de dosis voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) is 1 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.3 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis.

Patiënten met leverfunctiestoornis: patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) beginnen met eenmaal daags 1 mg; indien nodig kan dit worden verhoogd naar 2 mg om de werkzaamheid te verbeteren en wanneer de dosis van 1 mg goed wordt verdragen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis.
Pediatrische patiënten: Resolor mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nierfunctiestoornis met noodzaak van dialyse.
- Darmperforatie of -obstructie als gevolg van een structurele of functionele aandoening van de darmwand, obstructieve ileus, ernstige inflammatoire darmaandoeningen, zoals de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en toxisch megacolon/megarectum.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Renale uitscheiding is de voornaamste eliminatieroute van prucalopride (zie rubriek 5.2). Bij personen met ernstige nierfunctiestoornis wordt een dosis van 1 mg aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Bij het voorschrijven van Resolor aan patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) dient men voorzichtig te zijn in verband met beperkte gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Er is beperkte informatie over de veiligheid en werkzaamheid van Resolor voor gebruik bij patiënten met een ernstige en klinisch instabiele, gelijktijdig optredende andere ziekte (bijv. cardiovasculaire ziekte of longziekte, neurologische of psychische stoornissen, kanker of aids en endocriene aandoeningen). Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven van Resolor aan patiënten met deze aandoeningen, vooral bij gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen of ischemische cardiovasculaire ziekte.

In geval van ernstige diarree kan de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderd zijn en wordt de toepassing van een aanvullende anticonceptiemethode aanbevolen om mogelijk falen van orale anticonceptie te voorkomen (zie de voorschrijfinformatie van het orale anticonceptiemiddel).

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Prucalopride heeft een laag potentieel tot farmacokinetische interactie. Het wordt uitgebreid onveranderd uitgescheiden in urine (ongeveer 60% van de dosis) en het *in vitro* metabolisme is zeer traag.

Prucalopride remde geen specifieke CYP450-activiteiten in *vitro* onderzoeken bij humane levermicrosomen in therapeutisch relevante concentraties.

Hoewel prucalopride een zwak substraat kan zijn voor P-glycoproteïne (P-gp), is het geen P-gp-remmer bij concentraties die klinisch van belang zijn.

Effecten van prucalopride op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen
Er werd een verhoging van 30% in plasmaconcentraties van erytromycine aangetroffen tijdens gelijktijdige toediening van prucalopride. Het mechanisme voor deze interactie is niet duidelijk.

Prucalopride had geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van warfarine, digoxine, alcohol, paroxetine of orale anticonceptiva.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van prucalopride
Ketoconazol (200 mg tweemaal daags), een krachtige remmer van CYP3A4 en P-gp, vergrootte de systemische blootstelling aan prucalopride met ongeveer 40%. Dit effect is te klein om klinisch van belang te zijn. Interacties van vergelijkbare omvang kunnen worden verwacht met andere krachtige P-gp-remmers als verapamil, ciclosporine A en kinidine.

Therapeutische doses probenecide, cimetidine, erytromycine en paroxetine hadden geen invloed op de farmacokinetiek van prucalopride.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met prucalopride.

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van prucalopride bij zwangere vrouwen. Tijdens klinische onderzoeken zijn gevallen van spontane abortus waargenomen, hoewel bij aanwezigheid van andere risicofactoren de relatie met prucalopride onbekend is. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de reproductietoxiciteit (met inbegrip van de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling) (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Resolor wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding
Prucalopride wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doses van Resolor worden echter geen effecten verwacht op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Aangezien er geen gegevens bekend zijn over effecten bij vrouwen die actief borstvoeding geven tijdens het gebruik van Resolor, dient een beslissing te worden genomen over het staken van borstvoeding of het staken van de behandeling met Resolor, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Experimenteel onderzoek bij dieren wijst erop dat er geen effect is op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Resolor heeft mogelijk geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat in klinisch onderzoek duizeligheid en vermoeidheid zijn waargenomen, met name tijdens de eerste dag van de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In een geïntegreerde analyse van 17 dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken werd Resolor oraal toegediend aan ongeveer 3.300 patiënten met chronische obstipatie. Van deze patiënten kregen meer dan 1.500 patiënten Resolor in de aanbevolen dosis van 2 mg per dag, terwijl ongeveer 1.360 patiënten werden behandeld met 4 mg prucalopride per dag. De meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met Resolor in een dosis van 2 mg zijn hoofdpijn (17,8%) en maag-darmverschijnselen (buikpijn (13,7%), misselijkheid (13,7%) en diarree (12,0%)).

De bijwerkingen doen zich voornamelijk voor aan het begin van de behandeling en verdwijnen bij voortzetting van de behandeling doorgaans binnen enkele dagen. Incidenteel zijn er andere bijwerkingen gemeld. De meeste ongewenste voorvallen waren licht tot matig ernstig.

Tabellarisch gerangschikte bijwerkingen
De volgende bijwerkingen werden gemeld in gecontroleerde klinische onderzoeken bij de aanbevolen dosis van 2 mg met frequenties die overeenkomen met zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10 000 tot < 1/1 000), zeer zelden (< 1/10 000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Frequenties worden berekend op basis van de geïntegreerde analyse van 17 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

Tabel 1: Bijwerkingen (ADR's) gerelateerd aan Resolor

Systeem/orgaanklasse	**Incidentiecategorie**	**Bijwerking**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Tremoren, migraine
Hartaandoeningen	Soms	Hartkloppingen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid, diarree, buikpijn
	Vaak	Braken, dyspepsie, flatulentie, abnormale darmgeluiden
	Soms	Rectaal bloedverlies
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Pollakisurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Pyrexie, malaise

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Tijdens behandeling met Resolor en met placebo werden na de eerste dag van de behandeling de meest voorkomende bijwerkingen in vergelijkbare frequenties gemeld (een verschil in incidentie tussen prucalopride en placebo van niet meer dan 1%), met uitzondering van misselijkheid en diarree die nog steeds vaker optraden bij behandeling met Resolor, maar het verschil in incidentie was minder groot (verschillen in incidentie tussen Resolor en placebo van respectievelijk 1,3% en 3,4%).

Hartkloppingen werden gemeld bij 0,7% van de patiënten met placebo, bij 0,9% van de patiënten met 1 mg prucalopride, bij 0,9% van de patiënten met 2 mg prucalopride en bij 1,9% van de patiënten met 4 mg prucalopride. De meeste patiënten bleven prucalopride gebruiken. Zoals voor alle nieuwe verschijnselen geldt, moeten patiënten de eerste manifestatie van hartkloppingen aan de arts melden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

4.9 Overdosering

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers werd behandeling met prucalopride goed verdragen bij optitratie tot wel 20 mg eenmaal daags (10 maal de aanbevolen therapeutische dosis). Overdosering kan leiden tot verschijnselen als gevolg van een versterking van de bekende farmacodynamische effecten van prucalopride, waaronder hoofdpijn, misselijkheid en diarree. Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosis Resolor. Mocht zich overdosering voordoen, moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten op geleide van de noodzaak ondersteunende maatregelen worden ingesteld. Overmatig vochtverlies door diarree of braken kan correctie van een verstoorde elektrolytenbalans noodzakelijk maken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen bij obstipatie, ATC-code: A06AX05.

Werkingsmechanisme
Prucalopride is een dihydrobenzofuraancarboxamide met gastro-intestinale prokinetische activiteit. Prucalopride is een selectieve agonist met een hoge affiniteit voor de serotonine-5-HT_4-receptor, wat waarschijnlijk de prokinetische effecten ervan verklaart. *In vitro* werd affiniteit voor andere receptoren uitsluitend waargenomen bij concentraties die ten minste 150 maal zo hoog waren als de affiniteit voor de 5-HT_4-receptor. Bij ratten induceerde prucalopride *in vivo,* in doses hoger dan 5 mg/kg (30-70 maal de klinische blootstelling en meer), hyperprolactinemie door een antagonistische werking op de D2-receptor.

Bij honden veroorzaakt prucalopride een verandering in de motiliteitspatronen via stimulatie van de serotonine-5-HT_4-receptor: het stimuleert de motiliteit van het proximale colon, versterkt de gastroduodenale motiliteit en versnelt een vertraagde maaglediging. Daarbij induceert prucalopride enorme voortstuwende contracties. Deze zijn vergelijkbaar met de bewegingen van de voedselbrij in het colon bij de mens en vormen de voornaamste voortstuwende kracht voor defecatie. Bij honden zijn de in het maag-darmkanaal waargenomen effecten gevoelig voor blokkade met selectieve 5-HT_4-receptorantagonisten, wat illustreert dat de waargenomen effecten worden uitgeoefend via selectieve werking op de 5-HT_4-receptoren.

Deze farmacodynamische effecten van prucalopride zijn bevestigd bij proefpersonen met chronische obstipatie door middel van manometrie in een open-label, gerandomiseerd, cross-over, voor de aflezer geblindeerd onderzoek naar het effect van prucalopride in een dosis van 2 mg en een osmotisch laxeermiddel op de motiliteit van de dikke darm, bepaald op basis van het aantal hoge amplitude peristaltische contracties (HAPC's, ook bekend als massacontracties) van de dikke darm. Vergeleken met een obstipatiebehandeling op basis van osmotische activiteit verhoogde prokinetische stimulatie met prucalopride de motiliteit van de dikke darm, gemeten op basis van het aantal HAPC's tijdens de eerste 12 uur na inname van het onderzoeksgeneesmiddel. Het klinisch belang of voordeel van dit werkingsmechanisme ten opzichte van andere laxeermiddelen is niet onderzocht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten
De werkzaamheid van Resolor werd vastgesteld in drie multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken met proefpersonen met chronische obstipatie (n=1 279 met Resolor, 1 124 vrouwen, 155 mannen). De in elk van deze drie onderzoeken bestudeerde doses Resolor waren onder meer die van 2 mg en 4 mg eenmaal daags. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage proefpersonen dat normalisering van het ontlastingspatroon bereikte die werd gedefinieerd als een gemiddelde van drie of meer keer spontane volledige defecatie (spontaneous complete bowel movements – SCBM) per week gedurende de 12 weken durende behandelperiode.

Het aantal vrouwelijke patiënten bij wie laxeermiddelen geen adequate verlichting bood die werden behandeld met de aanbevolen dosis van 2 mg Resolor (n=458) die een gemiddelde van ≥ 3 SCBM per week bereikten, was 31,0% (week 4) en 24,7% (week 12), versus 8,6% (week 4) en 9,2% (week 12) op placebo. Een klinisch zinvolle verbetering van ≥ 1 SCBM per week, het belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunt, werd bereikt bij 51,0% (week 4) en 44,2% (week 12) van de patiënten die werden behandeld met 2 mg Resolor versus 21,7% (week 4) en 22,6% (week 12) van de patiënten die werden behandeld met placebo.

Het effect van Resolor op spontane defecatie (spontaneous bowel movements - SBM) bleek ook statistisch beter dan placebo voor het deel van de patiënten dat gedurende de behandelingsperiode van 12 weken een verhoging van ≥ 1 SBM/week had. In week 12 had 68,3% van de patiënten die werden behandeld met 2 mg Resolor een gemiddelde toename van ≥ 1 SBM/week versus 37,0% van de patiënten die placebo ontvingen ($p<0,001$ vs placebo).

In alle drie de onderzoeken leidde behandeling met Resolor daarnaast tot aanzienlijke verbeteringen in een gevalideerde en ziektespecifieke set graadmeters voor verschijnselen (PAC-SYM), waaronder abdominale (opgeblazen gevoel, ongemak, pijn en krampen), ontlasting (onvolledige defecatie, vals alarm, spanning, te hard, te klein) en rectale symptomen (pijnlijke defecatie, branderig gevoel, bloeding/inscheuren), bepaald na week 4 en week 12. Op week 4 was het percentage patiënten met een verbetering van ≥ 1 versus baseline in de PAC-SYM-subschalen voor abdominale symptomen, ontlasting en rectale symptomen respectievelijk 41,3%, 41,6% en 31,3% bij patiënten die werden behandeld met Resolor 2 mg in vergelijking met 26,9%, 24,4% en 22,9% bij patiënten op placebo. Soortgelijke resultaten werden waargenomen op week 12: respectievelijk

43,4%, 42,9% en 31,7% bij patiënten op 2 mg Resolor versus 26,9%, 27,2% en 23,4% bij patiënten op placebo (p<0,001 vs placebo).

Een significant voordeel op een aantal metingen van kwaliteit van leven, zoals de mate van tevredenheid over de behandeling en over de stoelgang, fysiek en psychosociaal ongemak en zorgen en ongerustheden, werd ook opgemerkt tijdens de beoordelingen op week 4 en 12. Op week 4 was het percentage patiënten met een verbetering van ≥ 1 versus baseline in de patiëntenbeoordeling van constipatie - kwaliteit van leven tevredenheidssubschaal (PAC-QOL) 47,7% bij patiënten die werden behandeld met Resolor 2 mg, in vergelijking met 20,2% bij patiënten op placebo. Soortgelijke resultaten werden waargenomen op week 12: 46,9% bij patiënten op 2 mg Resolor versus 19,0% bij patiënten op placebo (p<0,001 vs placebo).

Bovendien werden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van Resolor bij mannelijke patiënten met chronische obstipatie onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken (N=370). Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van dit onderzoek werd bereikt: een statistisch significant hoger percentage proefpersonen in de Resolorgroep (37,9%) had een gemiddelde van ≥3 SCMB's per week, vergeleken met de proefpersonen in de placebogroep (17,7%) (p<0,0001) gedurende de dubbelblinde behandelingsperiode van 12 weken. Het veiligheidsprofiel van Resolor kwam overeen met dat bij vrouwelijke patiënten.

Onderzoek op lange termijn
De werkzaamheid en veiligheid van Resolor bij patiënten (in de leeftijd van ≥18 jaar) met chronische obstipatie werden onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken (N=361). In de dubbelblinde behandelingsfase van 24 weken was er geen statistisch significant verschil (p=0,367) in het aantal patiënten met een gemiddelde stoelgangsfrequentie van ≥3 spontane, volledige defecaties (Spontaneous Complete Bowel Movements of SCBM's) per week (met name de responders) tussen de groep die met Resolor werd behandeld (25,1%) en de groep die een placebo (20,7%) kreeg. In de periode van week 1 tot week 12 was er geen statistisch significant verschil in de gemiddelde stoelgangsfrequentie van ≥3 spontane, volledige defecaties per week tussen de behandelingsgroepen. Dit komt niet overeen met de 5 andere multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 12 weken, waarin de werkzaamheid bij volwassen patiënten wel werd aangetoond in deze periode. Dit onderzoek wordt daarom als niet-eenduidig beschouwd met betrekking tot de werkzaamheid. Alle gegevens in totaal, inclusief de andere dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 12 weken, ondersteunen echter de werkzaamheid van Resolor. Het veiligheidsprofiel van Resolor in dit 24-weken-durende onderzoek kwam overeen met het veiligheidsprofiel dat werd vastgesteld in de voorgaande onderzoeken van 12 weken.

Gebleken is dat Resolor geen reboundverschijnselen veroorzaakt of afhankelijkheid induceert.

TQT-onderzoek
Er werd een gedegen onderzoek uitgevoerd naar de effecten van Resolor op het QT-interval bij therapeutische (2 mg) en supratherapeutische doses (10 mg), die ook werden vergeleken met de effecten van placebo en een positieve controle. Op grond van gemiddelde QT-metingen en uitbijteranalyse liet dit onderzoek voor geen van de doses significante verschillen zien tussen Resolor en placebo. Dit bevestigde de resultaten van twee placebogecontroleerde onderzoeken naar het QT-interval. In dubbelblinde klinische onderzoeken was de incidentie van QT-gerelateerde ongewenste voorvallen en ventriculaire ritmestoornissen laag en vergelijkbaar met die van placebo.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid en veiligheid van Resolor bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar) met functionele constipatie werden geëvalueerd in een 8 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (N = 213), gevolgd door een 16 weken durend open-label, comparator-gecontroleerd (polyethyleenglycol 4000) onderzoek tot maximaal 24 weken (N = 197). De startdosis die werd toegediend, was 0,04 mg/kg/dag, getitreerd tussen 0,02 en 0,06 mg/kg/dag (tot een maximum van 2 mg per dag) voor kinderen met een gewicht ≤ 50 kg gegeven als Resolor drank of overeenkomstig placebo. Kinderen met een gewicht > 50 kg kregen 2 mg/dag Resolor tabletten of overeenkomstig placebo.

De respons op de behandeling werd gedefinieerd als ≥ 3 maal per week spontaan ontlasting krijgen en gemiddeld ≤ 1 per 2 weken een episode van fecale incontinentie. De resultaten van het onderzoek toonden geen verschil in werkzaamheid tussen Resolor en placebo met respectievelijke responspercentages van 17% en 17,8% (P = 0,9002). Resolor werd over het algemeen goed verdragen. De incidentie van proefpersonen met minstens 1 treatment-emergent adverse event (TEAE) was vergelijkbaar bij de behandelingsgroep met Resolor (69,8%) en de behandelingsgroep met placebo (60,7%). Het veiligheidsprofiel van Resolor bij kinderen was over het algemeen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Prucalopride wordt snel geabsorbeerd; na een enkele orale dosis van 2 mg werd bij gezonde proefpersonen binnen 2-3 uur de C_{max} bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid is > 90%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van prucalopride.

Distributie
Prucalopride wordt in sterke mate gedistribueerd en heeft een steady-state verdelingsvolume (Vd_{ss}) van 567 liter. De plasma-eiwitbinding van prucalopride bedraagt ongeveer 30%.

Biotransformatie
Metabolisme is niet de belangrijkste eliminatieroute van prucalopride. *In vitro* vindt bij de mens de omzetting in de lever zeer langzaam plaats en er worden slechts kleine hoeveelheden metabolieten aangetroffen. In een onderzoek met orale doses radioactief gelabeld prucalopride bij de mens werden kleine hoeveelheden van zeven metabolieten teruggevonden in urine en feces. De kwantitatief voornaamste metaboliet in excreta, R107504, was verantwoordelijk voor respectievelijk 3,2% en 3,1% van de dosis in de urine en feces. Andere metabolieten die in de urine en feces werden aangetroffen en gekwantificeerd, waren R084536 (gevormd door N-dealkylering), verantwoordelijk voor 3% van de dosis en producten van hydroxylering (3% van de dosis), en N-oxidatie (2% van de dosis). Het onveranderde werkzame bestanddeel vormde ongeveer 92-94% van de totale radioactiviteit in plasma. R107504, R084536 en R104065 (gevormd door O-demethylering) werden geïdentificeerd als metabolieten die in kleine hoeveelheden in plasma werden teruggevonden.

Eliminatie
Een groot deel van het werkzame bestanddeel wordt onveranderd uitgescheiden (60-65% van de toegediende dosis in urine en ongeveer 5% in feces). Bij de renale uitscheiding van onveranderd prucalopride speelt zowel passieve filtratie als actieve secretie een rol. De plasmaklaring van prucalopride is gemiddeld 317 ml/min. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer één dag. Steady-state wordt binnen drie tot vier dagen bereikt. Bij eenmaaldaagse behandeling met 2 mg prucalopride fluctueren de steady-state plasmaconcentraties tussen dal- en piekwaarden van respectievelijk 2,5 en 7 ng/ml. De accumulatieratio na eenmaaldaagse toediening varieerde van 1,9 tot 2,3. De farmacokinetiek van prucalopride is binnen en buiten de therapeutische breedte evenredig aan de dosis (getest tot 20 mg). Bij langdurige behandeling met prucalopride eenmaal daags is de kinetiek tijdonafhankelijk.

Speciale patiëntengroepen

Populatiefarmacokinetiek
Uit een populatiefarmacokinetische analyse bleek dat de fictieve totale klaring van prucalopride gecorreleerd was aan de creatinineklaring, maar dat leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras geen invloed hadden.

Ouderen
Na een eenmaaldaagse toediening van 1 mg waren de piekplasmaconcentraties en de AUC van prucalopride bij ouderen 26% tot 28% hoger dan bij jongvolwassenen. Dit effect kan worden toegeschreven aan een verminderde nierfunctie bij ouderen.

Nierfunctiestoornis
Vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie waren de plasmaconcentraties van prucalopride na een enkelvoudige dosis van 2 mg bij proefpersonen met lichte (Cl_{CR} 50-79 ml/min.) en matige (Cl_{CR} 25-49 ml/min.) nierfunctiestoornis gemiddeld respectievelijk 25% en 51% hoger. Bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (Cl_{CR} ≤ 24 ml/min.) waren de plasmaconcentraties 2,3 zo hoog als de concentraties bij gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis
Niet-renale eliminatie is verantwoordelijk voor ongeveer 35% van de totale eliminatie. In een klein farmacokinetisch onderzoek waren de C_{max} en AUC van prucalopride, gemiddeld, 10-20% hoger bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met gezonde proefpersonen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Een extra serie onderzoeken naar de veiligheidsfarmacologie met een speciale nadruk op cardiovasculaire parameters liet geen relevante veranderingen in hemodynamische en van het ECG afgeleide parameters (QTc) zien, met uitzondering van een bescheiden toename van de hartslagfrequentie en bloeddruk waargenomen bij geanestheseerde varkens na intraveneuze toediening en een verhoging van de bloeddruk bij honden die bij bewustzijn waren na intraveneuze bolustoediening, die niet werd waargenomen bij geanestheseerde honden of na orale toediening bij honden waarbij vergelijkbare plasmaspiegels werden bereikt. Een subcutane neonatale/juveniele toxiciteitsstudie met ratten van 7-55 dagen oud resulteerde in een NOAEL van 10 mg/kg/dag. De AUC_{0-24u} blootstellingsniveaus bij het NOAEL ten opzichte van humane kinderen (bij een dosis van ongeveer 0,04 mg/kg/dag) varieerden van 21 tot 71, met voldoende veiligheidsmarges voor de klinische dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling tablet
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Triacetine
Titaandioxide (E171)
Macrogol
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
Indigotine aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenheidsaflevering (met weekkalender) met 7 tabletten. Elke verpakking bevat 7 x 1, 14 x 1, 28 x 1 of 84 x 1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2009
Datum van laatste verlenging: 06 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).