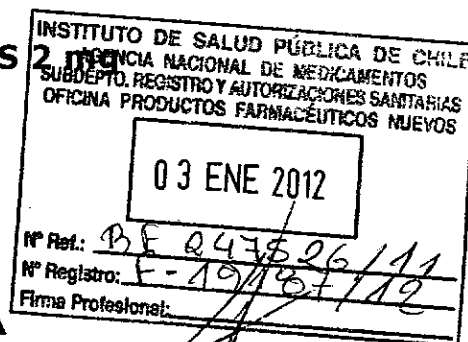


FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO**

Resolor comprimidos recubiertos 1 ó 2 mg.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 1 ó 2 mg de Prucaloprida (como Succinato de Prucaloprida).

Excipientes: Cada comprimido recubierto de 1 o 2 mg contiene 150 y 165 mg de lactosa monohidratada respectivamente. Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimido recubierto.

Cada Comprimido de 1mg es de color blanco a blanquecino, circulares, biconvexos marcados con "PRU 1" en un lado.

Cada comprimido de 2mg es de color rosa, circulares, biconvexos marcados con "PRU 2" en un lado

4. CARACTERÍSTICAS CLINICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Resolor está indicado para el tratamiento sintomático de la constipación crónica en mujeres para quienes los laxantes no pueden proporcionar el alivio adecuado.

4.2 Posología y método de administraciónPosología

~~Adultos~~ Mujeres: 2 mg una vez al día.

Varones: No se han demostrado la seguridad ni la eficacia de Resolor en varones en ensayos clínicos controlados, por lo que no se recomienda el uso de Resolor en varones hasta que se disponga de nuevos datos.

Ancianos (>65 años): Comenzar con un 1 mg una vez al día (ver sección 5.2); si fuera necesario la dosis se puede aumentar a 2 mg una vez al día.

Niños y adolescentes: Resolor no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años hasta que otros datos estén disponibles. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 5.2.

Pacientes con deterioro renal: La dosis para las pacientes con deterioro renal severo (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) es 1 mg una vez al día (ver secciones 4.3 y 5.2). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal leve a moderado.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Pacientes con deterioro hepático: La dosis para las pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh clase C) es 1 mg una vez al día (ver secciones 4.4 y 5.2). No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado.

Debido al modo de acción específico de Prucaloprida (estimulación de la motilidad propulsiva), no se espera que el exceso de la dosis diaria de 2 mg aumente la eficacia. Si la toma de Prucaloprida una vez al día no es eficaz después de 4 semanas de tratamiento, se debe re-examinar a la paciente y reconsiderar el beneficio de continuar el tratamiento.

La eficacia de Prucaloprida se ha establecido en estudios con control de placebo, a doble ciego, durante hasta 3 meses. En caso de tratamiento prolongado se debe re-evaluar el beneficio en intervalos regulares.

Método de administración

Los comprimidos recubiertos de Resolor son para uso oral y se pueden tomar con o sin alimentos, en cualquier momento del día.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Deterioro renal que requiere diálisis.
- Perforación u obstrucción intestinal debido al trastorno estructural o funcional de la pared del intestino, íleo obstructivo, condiciones inflamatorias severas del tracto intestinal, tales como la enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa y megacolon, megarrecto tóxico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

La excreción renal es la principal vía de eliminación de Prucaloprida (ver sección 5.2). Se recomienda una dosis de 1 mg en sujetos con deterioro renal severo (ver sección 4.2).

No se han estudiado a las pacientes con enfermedad concomitante severa y clínicamente inestable (por ejemplo, enfermedad hepática, pulmonar o cardiovascular, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos). Se debe tener precaución al prescribir Resolor a las pacientes con estas condiciones. Particularmente, Resolor se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o de enfermedad cardiovascular isquémica.

En caso de diarrea severa, la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse y se recomienda el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir la posible falla de la anticoncepción oral (ver la información de prescripción del anticonceptivo oral).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Es poco probable que el deterioro hepático afecte la exposición y el metabolismo de Prucaloprida en el hombre en un grado clínicamente relevante. No existen datos disponibles en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo, y por lo tanto se recomienda una dosis más baja para las pacientes con deterioro hepático severo (ver sección 4.2).

Varones: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Resolor en varones en ensayos clínicos controlados, por lo que no se recomienda el uso de Resolor en varones hasta que se disponga de nuevos datos.

Los comprimidos contienen lactosa monohidratada. Las pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este producto medicinal.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los datos *in vitro* indican que Prucaloprida tiene un bajo potencial de interacción, y no se espera que las concentraciones terapéuticas de Prucaloprida afecten al metabolismo mediado por CYP de los productos medicinales co-medicados. Si bien Prucaloprida puede ser un sustrato débil para la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de P-gp en concentraciones clínicamente relevantes.

Ketoconazol (200 mg dos veces al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y P-gp, aumentó el área bajo de la curva (AUC) de Prucaloprida en aproximadamente 40%. Este efecto es demasiado pequeño ser clínicamente relevante y es probable que sea atribuible a la inhibición del transporte renal mediado por P-gp. Las interacciones de magnitud similar a la observada con ketoconazol también pueden ocurrir con otros inhibidores potentes de P-gp tales como verapamil, ciclosporina A y quinidina. Es probable que Prucaloprida también se segregue a través de otros transporte(s) renal(es). La inhibición de todos los transportes implicados en la secreción activa de Prucaloprida (incluyendo P-gp) puede aumentar teóricamente la exposición hasta 75%.

Los estudios en sujetos sanos mostraron que no hubo efectos clínicamente relevantes de Prucaloprida en la farmacocinética de warfarina, digoxina, alcohol y paroxetina. Se encontró un aumento del 30% en las concentraciones plasmáticas de eritromicina durante el co-tratamiento con Prucaloprida. El mecanismo para esta interacción no se conoce completamente, pero los datos disponibles respaldan que ésta es la consecuencia de la alta variabilidad intrínseca en la cinética de la eritromicina, en lugar de un efecto directo de Prucaloprida.

Las dosis terapéuticas de probenecida, cimetidina, eritromicina y paroxetina no afectaron la farmacocinética de Prucaloprida.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Resolor se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben drogas concomitantes conocidas por causar prolongación de QTc.

Debido al mecanismo de acción, el uso de sustancias similares a la atropina puede reducir los efectos mediados por el receptor 5-HT₄ de Prucaloprida.

No se han observado interacciones con alimentos.

4.6 Embarazo y lactanciaEmbarazo

La experiencia con Prucaloprida durante el embarazo es limitada. Se han observado casos de aborto espontáneo durante estudios clínicos, aunque, en presencia de otros factores de riesgo, se desconoce la relación con Prucaloprida. Los estudios llevados a cabo en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/ fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Resolor durante el embarazo. Las mujeres con potencial de fértil deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Prucaloprida.

Lactancia

Prucaloprida se excreta en la leche materna. Sin embargo, con las dosis terapéuticas de Resolor no se anticipan efectos sobre los recién nacidos/ bebés lactantes. En ausencia de datos en seres humanos, no se recomienda usar Resolor durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios llevados a cabo en animales indican que no existen efectos en la fertilidad del hombre o de la mujer.

4.7 Efectos sobre capacidad de conducir y de utilizar las máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Prucaloprida en la capacidad de conducir y usar máquinas. Resolor ha estado asociado con mareos y fatiga particularmente durante el primer día de tratamiento que puede tener un efecto en la conducción y uso de máquinas (ver sección 4.8).

4.8 Efectos indeseables

Aproximadamente 2.700 pacientes con constipación crónica recibieron Resolor por vía oral en estudios clínicos controlados. De estas pacientes, casi 1.000 pacientes recibieron Resolor con la dosis recomendada de 2 mg por día, mientras que 1.300 pacientes fueron tratadas con 4 mg de Prucaloprida por día. La exposición total en el plan de desarrollo clínico excedió los 2.600 pacientes-años. Las reacciones adversas informadas con mayor

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

frecuencia asociadas a la terapia con Resolor son dolor de cabeza y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas o diarrea) cada uno de los cuales ocurrió en aproximadamente el 20% de las pacientes. Las reacciones adversas ocurren predominantemente en el inicio de la terapia y desaparecen generalmente dentro de algunos días con tratamiento continuo. Otras reacciones adversas se han informado ocasionalmente. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados en intensidad.

Las siguientes reacciones adversas fueron informadas en estudios clínicos controlados con la dosis recomendada de 2 mg con las frecuencias que correspondían mismo Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), Poco frecuente ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y Muy poco frecuente ($\leq 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos indeseables en orden de seriedad decreciente. Se calculan las frecuencias en base a los datos del estudio clínicos con control de placebo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco común: anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: dolor de cabeza

Comunes: mareos

Poco comunes: temblores

Trastornos cardíacos

Poco comunes: palpitaciones

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: náuseas, diarrea, dolor abdominal

Comunes: vómitos, dispepsia, hemorragia rectal, flatulencia, sonidos anormales del intestino

Trastornos renales y urinarios

Común: polaquiuria

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Común: fatiga

Poco comunes: fiebre, malestar

Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más comunes fueron informadas en frecuencias similares (incidencia menor al 1% diferente entre Prucaloprida y placebo) durante la terapia con Resolor como durante la terapia con placebo, con excepción de las náuseas y diarrea que aún ocurrieron más frecuentemente durante la terapia con Resolor, pero menos pronunciadas (diferencia en la incidencia entre Prucaloprida y placebo entre 1 y 3%).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Las palpitaciones se informaron en el 0,7% de las pacientes que recibieron placebo, 1,0% de las pacientes que recibieron 1 mg de Prucaloprida, 0,7% de las pacientes que recibieron 2 mg de Prucaloprida y 1,9% de las pacientes que recibieron 4 mg de Prucaloprida. La mayoría de las pacientes continuó usando Prucaloprida. Como con cualquier síntoma nuevo, las pacientes deben analizar el nuevo inicio de palpitaciones con su médico.

4.9 Sobredosis

En un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos, el tratamiento con Prucaloprida fue bien tolerado cuando se administró con un esquema de titulación ascendente de hasta 20 mg una vez al día (10 veces la dosis terapéutica recomendada). Una sobredosis puede producir síntomas causados por una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos del producto medicinal e incluir dolor de cabeza, náuseas y diarrea. No existe un tratamiento específico disponible para la sobredosis de Resolor. Si ocurre una sobredosis, la paciente debe ser tratada sintomáticamente y se le deben proporcionar medidas de respaldo, según sea necesario. La pérdida excesiva de líquidos por la diarrea o vómitos puede requerir la corrección de los trastornos de electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Drogas que actúan en los receptores de la serotonina, código de ATC: A03AE04.

Mecanismo de acción

Prucaloprida es una dihidrobenzofurancarboxamida con actividades enterocinéticas. Prucaloprida es un agonista receptor selectivo de la serotonina (5-HT₄) de alta afinidad, lo que probablemente explica sus efectos enterocinéticos. *In vitro*, solamente con las concentraciones que excedían su afinidad al receptor 5-HT₄ en por lo menos 150 veces, se detectó la afinidad para otros receptores. En las ratas, Prucaloprida *in vivo* con dosis superiores a 5 mg/kg (30-70 veces la exposición clínica y por encima de esos valores) indujo hiperprolactinemia causada por una acción antagónica con el receptor D2.

En perros, Prucaloprida altera los patrones de motilidad colónicos a través de la estimulación del receptor 5-HT₄ de la serotonina: estimula la motilidad colónica proximal, mejora la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico demorado. Además, las contracciones migrantes gigantes son inducidas por Prucaloprida. Éstos son equivalentes a los movimientos en masa colónicos en seres humanos, y proporcionan la fuerza propulsiva principal para la defecación. En los perros, los efectos observados en el tracto gastrointestinal son sensibles al bloqueo con los antagonistas receptores selectivos 5-HT₄ ilustrando que los efectos observados se ejercen a través de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT₄.

Experiencia clínica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

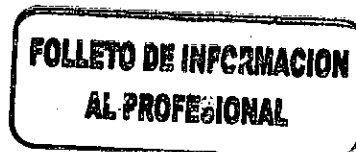
La eficacia de Prucaloprida fue establecida en tres estudios multicéntricos, randomizados, a doble ciego, de 12 semanas, con control de placebo en sujetos con constipación crónica (n=1.279 que recibieron Prucaloprida, 1.124 mujeres, 155 hombres). Las dosis de Prucaloprida estudiadas en cada uno de estos tres estudios incluyeron 2 mg y 4 mg una vez al día. El parámetro primario de eficacia fue la proporción (%) de sujetos que alcanzaron la normalización de los movimientos intestinales definidos como un promedio de tres o más movimientos intestinales completos espontáneos (SCBM) por semana durante el período del tratamiento de 12 semanas. Ambas dosis fueron estadísticamente superiores ($p < 0,001$) al placebo en el parámetro primario en cada uno de los tres estudios, sin beneficio de aumento de la dosis de 4 mg por con respecto a la de 2 mg. La proporción de pacientes tratadas con la dosis recomendada de 2 mg de Prucaloprida que alcanzó un promedio de ≥ 3 SCBM por semana fue del 27,8% (semana 4) y 23,6% (semana 12), versus 10,5% (semana 4) y 11,3% (semana 12) con placebo. Una mejoría clínicamente significativa de ≥ 1 SCBM por semana, el parámetro secundario de eficacia más importante, se alcanzó en el 48,1% (semana 4) y 43,1% (semana 12) de las pacientes tratadas con 2 mg de Prucaloprida versus 23,4% (semana 4) y 24,6% (semana 12) de las pacientes que recibieron placebo.

En los tres estudios, el tratamiento con Prucaloprida también produjo mejorías significativas en un conjunto validado y específico de medidas del síntoma (PAC SYM) de la enfermedad, incluyendo síntomas abdominales, fecales y rectales, determinados en la semana 4 y en la semana 12. También se observó un beneficio significativo en un número de medidas de la Calidad de Vida, tales como el grado de satisfacción con el tratamiento y con hábitos intestinales, malestar físico y psicosocial, y preocupaciones e inquietudes, en los períodos del tiempo de evaluación tanto a las 4 como a las 12 semanas.

Se ha mostrado que Prucaloprida no causa fenómenos de rebote, ni induce la dependencia.

Un estudio detallado de QT se realizó para evaluar los efectos de Prucaloprida en el intervalo de QT con las dosis terapéuticas (2 mg) y supraterapéuticas (10 mg) y se compararon con los efectos del placebo y de un control positivo. Este estudio no mostró diferencias significativas entre Prucaloprida y el placebo con ninguna dosis, en base a mediciones medias de QT y análisis de valores atípicos. Esto confirmó los resultados de dos estudios de QT con control de placebo. En estudios clínicos a doble ciego, la incidencia de eventos adversos relacionados con QT y las arritmias ventriculares fue baja y comparable con el placebo.

Los datos de estudios abiertos de hasta 2,6 años ofrecen cierta evidencia de seguridad y eficacia a más largo plazo; sin embargo, no existen datos disponibles de eficacia con control de placebo para los tratamientos más prolongados que las 12 semanas de duración.

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Prucaloprida se absorbe rápidamente; después de una dosis oral única de 2 mg, se alcanzó C_{max} a las 2-3 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es de >90%. El consumo concomitante de alimentos no tiene influencia sobre la biodisponibilidad oral de Prucaloprida.

Distribución

Prucaloprida se distribuye extensivamente, y tiene un volumen estable de distribución (V_{dss}) de 567 litros. La unión a las proteínas plasmáticas de Prucaloprida es de alrededor de 30%.

Metabolismo

El metabolismo no es la principal vía de eliminación de Prucaloprida. El metabolismo *in vitro* del hígado humano es muy lento y solamente se encuentran cantidades menores de metabolitos. En un estudio de dosis orales con Prucaloprida radiomarcado en el hombre, se recuperaron pequeñas cantidades de ocho metabolitos en orina y heces. El metabolito principal (R107504, formado por O-demetilación y oxidación de la función resultante del alcohol a un ácido carboxílico) representó menos del 4% de la dosis. El principio activo inalterado constituyó alrededor del 85% de la radiactividad total en plasma y sólo R107504 fue un metabolito plasmático menor.

Eliminación

Una fracción grande del principio activa se excreta inalterada (alrededor del 60% de la dosis administrada en orina y por lo menos el 6% en heces). La excreción renal de Prucaloprida inalterado involucra la filtración pasiva y la secreción activa. El *clearance* plasmático de Prucaloprida llega a un promedio de 317 ml/min. Su vida media terminal es de alrededor de un día. Se alcanza el estado de equilibrio en el plazo de tres a cuatro días. En el tratamiento de una vez al día con 2 mg de Prucaloprida, las concentraciones plasmáticas estables fluctúan entre los valores mínimos y máximos de 2,5 y 7 ng/ml, respectivamente. La proporción de acumulación después de la dosificación de una vez al día osciló de 1,9 a 2,3. La farmacocinética de Prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y más allá del rango terapéutico (probado hasta 20 mg). Prucaloprida una vez al día muestra una cinética independiente del tiempo durante el tratamiento prolongado.

Poblaciones especialesFarmacocinética de la población

Un análisis farmacocinético de la población mostró que el *clearance* total evidente de Prucaloprida tuvo correlación con el *clearance* de la creatinina, pero que la edad, el peso corporal, el sexo o la raza no tuvieron influencia.

Ancianos

Después de la dosificación de una vez al día de 1 mg, las concentraciones plasmáticas máximas y el AUC de Prucaloprida en ancianos fueron un 26% a 28% más altos que en

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

adultos jóvenes. Este efecto se puede atribuir a una disminución de la función renal en ancianos.

Deterioro renal

En comparación con los sujetos con función renal normal, las concentraciones plasmáticas de Prucaloprida después de una dosis única de 2 mg se fueron en promedio un 25% y 51% más alto en sujetos con deterioro renal leve (Cl_{CR} ~~25-49~~ 50-79 ml/min) y moderado (Cl_{CR} ~~50-79~~ 25-49 ml/min), respectivamente. En sujetos con deterioro renal severo ($Cl_{CR} \leq 24$ ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2,3 veces los niveles en sujetos sanos (ver secciones 4.2 y 4.4).

Deterioro hepático

La eliminación no-renal contribuye al alrededor del 35% de la eliminación total, y el deterioro hepático tiene pocas probabilidades de afectar la farmacocinética de Prucaloprida en una medida clínicamente relevante (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

Después de una dosis oral única de 0,03 mg/kg en pacientes pediátricos con edad de entre 4 y 12 años, la C_{max} de Prucaloprida fue comparable con la C_{max} en adultos después de una dosis única de 2 mg, mientras que el AUC no unido fue un 30-40% más bajo que después de 2 mg en adultos. La exposición no unida fue similar en el rango de edad completo (4-12 años). La vida media terminal promedio en pacientes pediátricos fue de alrededor de 19 horas (rango 11,6 a 26,8 horas) (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos pre-clínicos no revelan peligros especiales para los seres humanos en base a los estudios convencionales de la farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Una serie extendida de estudios farmacológicos de seguridad con énfasis especial en parámetros cardiovasculares mostró que no hubo cambios relevantes en los parámetros hemodinámicos y derivados de ECG (QTc) con excepción de un aumento modesto en el ritmo cardíaco y la presión arterial observados en cerdos anestesiados después de la administración intravenosa, y un aumento en la presión arterial en perros conscientes después de la administración intravenosa en bolo, que no se observó en perros anestesiados ni después de la administración oral en perros que alcanzaron niveles plasmáticos similares.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RESOLOR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg

Comprimidos de 1mg : Lactosa monohidratada, Celulosa Microcristalina, ~~Sílice Anhidro Coloidal~~ Dióxido de silicio coloidal, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Triacetina, Dióxido de Titanio , Macrogol 3000, Glicerol triacetato.

El comprimido de 2 mg también contiene Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Amarillo , FD&C Azul N°2.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida útil

Ver fecha de vencimiento indicada en el envase

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en el blister original para proteger de la humedad a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Blister de dosis únicas perforados de aluminio/ aluminio que contiene X comprimidos.
Cada envase contiene X comprimidos recubiertos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Sin requisitos especiales.

