



RESOLOR®
(prucaloprida)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Comprimido Revestido
1mg
2 mg

RESOLOR®

prucaloprida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 1 mg em embalagem com 14 comprimidos e comprimidos revestidos de 2 mg em embalagens com 14 e 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Resolor® 1 mg

Cada comprimido revestido contém 1 mg de prucaloprida (equivalente a 1,321 mg de succinato de prucaloprida).

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, macrogol 3000.

Resolor® 2 mg

Cada comprimido revestido contém 2 mg de prucaloprida (equivalente a 2,642 mg de succinato de prucaloprida).

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, macrogol 3000, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, azul de indigotina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Resolor® (prucaloprida) é indicado para o tratamento sintomático da constipação crônica em mulheres que não obtêm alívio adequado com laxantes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Resolor®** foi estabelecida em três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, de 12 semanas de duração, em pacientes com constipação crônica (n=1279 com **Resolor®**, 1124 mulheres e 155 homens). As doses de prucaloprida estudadas em cada um destes três estudos foram 2 mg e 4 mg uma vez ao dia. O desfecho primário de eficácia foi a proporção (%) de pacientes que obteve normalização dos movimentos intestinais, definida como uma média de três ou mais movimentos intestinais espontâneos completos por semana, durante o período de 12 semanas de

tratamento. Ambas as doses foram estatisticamente superiores ($p < 0,001$) ao placebo no desfecho primário nos três estudos, sem benefício adicional para a dose de 4 mg em relação à dose de 2 mg. A proporção de pacientes tratados com a dose recomendada de 2 mg de **Resolor**® que atingiu a média de ≥ 3 movimentos intestinais espontâneos completos por semana foi 27,8% (semana 4) e 23,6% (semana 12) versus 10,5% (semana 4) e 11,3% (semana 12) com placebo. Uma melhora clinicamente significativa de ≥ 1 movimento intestinal espontâneo completo por semana, o desfecho secundário de eficácia mais importante, foi atingido em 48,1% (semana 4) e 43,1% (semana 12) dos pacientes tratados com 2 mg de **Resolor**® versus 23,4% (semana 4) e 24,6% (semana 12) dos pacientes que receberam placebo.

Nos três estudos, o tratamento com **Resolor**® também resultou em melhoras significantes em um conjunto de avaliações validadas dos sintomas específicos da doença (PAC-SYM), incluindo sintomas abdominais, das fezes e retais, avaliados nas Semanas 4 e 12. Nas avaliações das Semanas 4 e 12, uma significativa melhora em várias avaliações da qualidade de vida também foi observada, tais como grau de satisfação com o tratamento e hábitos intestinais, desconforto físico e psicossocial e preocupações e aflições resultantes dos sintomas de constipação.

Além disso, a eficácia, segurança e tolerabilidade do **Resolor**® em pacientes do sexo masculino com constipação crônica foram avaliadas em um estudo de 12 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado ($N = 370$). O objetivo primário do estudo foi alcançado: uma porcentagem mais elevada e estatisticamente relevante de indivíduos no grupo **Resolor**® (37,9%) tiveram uma média de ≥ 3 movimentos intestinais espontâneos completos por semana comparado com os indivíduos no grupo de tratamento com placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) durante um período de tratamento duplo-cego de 12 semanas. O perfil de segurança do **Resolor**® foi consistente com o que foi observado em pacientes do sexo feminino.

A segurança e eficácia de **Resolor**® em pacientes adultos do sexo masculino e feminino (51 do sexo masculino, 450 do sexo feminino) com constipação crônica na região da Ásia Pacífico (China 62%, Coreia do Sul 19%, Austrália 8%, Tailândia 6%, Taiwan 5%) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 12 semanas, com desenhos de grupos paralelos. O objetivo primário do estudo foi a proporção (%) de pacientes que alcançaram ≥ 3 movimentos intestinais espontâneos completos por semana durante toda a fase de tratamento de 12 semanas. O objetivo secundário principal foi a proporção de pacientes que alcançaram ≥ 3 movimentos intestinais espontâneos completos por semana durante as primeiras 4 semanas da fase de tratamento do estudo. Os resultados para o objetivo primário no conjunto de análise ITT demonstraram que a porcentagem dos que responderam no grupo de **Resolor**® 2 mg (33,3%) foi significativamente superior ($p < 0,001$) do que no grupo placebo (10,3%). Os resultados para o objetivo secundário principal demonstraram que a porcentagem dos que responderam (34,5%) foi significativamente superior ($p < 0,001$) do que no grupo placebo (11,1%). O perfil de segurança global neste estudo foi consistente com o estabelecido em estudos anteriores com **Resolor**® 2mg em indivíduos de populações ocidentais.

Foi demonstrado que a prucaloprida não causa o fenômeno de rebote nem induz dependência.

Um estudo completo do intervalo QT (n=120), com controle por placebo e ativo, foi realizado para avaliar os efeitos de **Resolor**® sobre o intervalo QT em doses terapêuticas (2 mg) e supraterapêuticas (10 mg). Este estudo não mostrou diferenças significantes entre **Resolor**® e o placebo em nenhuma das doses, com base nas avaliações da média do intervalo QT [maior aumento em QT_c duplo-delta médio (correção específica do indivíduo) foi 3,83 msec para 2 mg e 3,03 msec para 10 mg] e na análise de valores aberrantes. Isto confirmou os resultados de dois estudos anteriores controlados com placebo que incluíram medições do intervalo QT. Os três estudos clínicos confirmaram que a incidência de eventos adversos relacionados ao intervalo QT e arritmias ventriculares foi baixa e comparável ao placebo.

Os dados de estudos abertos de até 2,6 anos fornecem alguma evidência para a eficácia e a segurança em prazos mais longos; entretanto, não há dados de eficácia em estudos controlados com placebo disponíveis para o tratamento acima de 12 semanas de duração.

A segurança e eficácia de **Resolor**® em pacientes (18 anos ou mais) com constipação crônica foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado de 24 semanas (N = 361). A proporção de pacientes com uma frequência semanal média de ≥ 3 movimentos intestinais espontâneos completos por semana (ou seja, que responderam ao tratamento) durante a fase de tratamento duplo-cego de 24 semanas não foi estatisticamente diferente ($p = 0,376$) entre os grupos de tratamento com **Resolor**® (25,1%) e o placebo (20,7%). A diferença entre os grupos de tratamento na frequência semanal média de ≥ 3 movimentos intestinais espontâneos completos por semana não foi estatisticamente significativa durante as semanas 1-12, o qual é consistente com os outros 5 estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados de 12 semanas, em demonstrar eficácia neste ponto do estudo em pacientes adultos. O estudo é então considerado inconclusivo em relação a eficácia.

A totalidade dos dados incluindo o outro estudo duplo-cego, placebo-controlado de 12 semanas sustenta a eficácia de **Resolor**®. O perfil de segurança de **Resolor**® neste estudo de 24 semanas foi consistente com aquele observado em outros estudos de 12 semanas.

Referências bibliográficas:

1. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. - Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*. 2009; 58(3):357-365.
2. Camilleri M, Kerstens R, Vandeplassche L, et al. - A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*. 2008; 358(22): 2344-54.
3. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation – a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29, 315–328.
4. Clinical Study Report SPD555-302. A 12-week, randomized, double-blind, placebo – controlled trial to evaluate the efficacy, quality of life, safety and tolerability of Prucalopride in male subjects with chronic constipation. 21 Mar 2014.

5. Clinical Study Report PRUCRC3001-0867, A double-blind, placebo –controlled study to evaluate the safety and efficacy of Prucalopride (Resolor®) tablets in subjects with chronic constipation. 11 Jun 2011.

6. Clinical Study Report SPD555-401. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, quality of life, safety and tolerability of long-term treatment (24 weeks) with Prucalopride in subjects aged ≥ 18 years with chronic constipation. 08 Oct 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A prucaloprida, um agonista seletivo de alta afinidade do receptor de serotonina tipo 4 (5-HT₄), é um agente procinético gastrointestinal que estimula o peristaltismo colônico, aumentando a motilidade intestinal. Este peristaltismo é referido como contrações propagadoras de alta amplitude (HAPCs) em humanos e contrações migratórias gigantes em cães.

A prucaloprida não antagoniza os receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, a motilina ou a CCK₁ ou os canais iônicos hERG, com afinidade para outros receptores ou canais iônicos detectados *in vitro* em concentrações que excedam a afinidade do receptor 5-HT₄ em 150 vezes ou mais. Estudos *in vitro* adicionais não demonstraram efeito sobre as respostas contráteis em artérias coronárias humanas, caninas e porcinas em concentrações de até 10 μM (500 vezes a C_{máx} clínica humana) ou na agregação plaquetária humana em concentrações de até 200 nM (10 vezes a C_{máx} clínica). Em ratos, a prucaloprida *in vivo* em doses acima de 5 mg/kg (de e acima de 30-70 vezes a exposição clínica) induziu hiperprolactinemia causada por reação antagonista no receptor D₂. Em cães, a prucaloprida altera os padrões de motilidade colônica por estimulação do receptor serotoninérgico 5-HT₄: ela estimula a motilidade colônica proximal, aumenta a motilidade gastrointestinal e acelera o esvaziamento gástrico tardio. Além disso, contrações migratórias gigantes são induzidas pela prucaloprida. Estas são equivalentes aos movimentos colônicos da massa fecal em humanos e fornecem a força propulsora principal para a defecação. Em cães, os efeitos observados no trato gastrointestinal são sensíveis ao bloqueio com antagonistas seletivos de receptor 5-HT₄, mostrando que os efeitos observados ocorrem via ação seletiva nos receptores 5-HT₄.

O tempo médio para o primeiro movimento intestinal espontâneo após a administração de **Resolor®** 2 mg é de 2,5 horas.

Efeitos farmacodinâmicos

Contrações de Propagação de Alta Amplitude

Os efeitos farmacodinâmicos da prucaloprida foram confirmados em seres humanos com constipação crônica utilizando manometria em um estudo aberto, randomizado, cruzado, com avaliador cego, que investigou o efeito de 2 mg de prucaloprida e um laxante osmótico sobre a motilidade do cólon como

determinado pelo número de contrações propulsoras de alta amplitude no cólon (CPAA, também conhecidas como movimentos peristálticos intensos). Em comparação com um tratamento de constipação que funcione através de ação osmótica, a estimulação procinéctica com prucaloprida aumentou a motilidade do cólon, conforme medido pelo número de CPAAs durante as primeiras 12 horas após a ingestão do medicamento experimental.

Propriedades Farmacocinéticas

- **Absorção**

A prucaloprida é rapidamente absorvida; após dose oral única de 2 mg em pacientes saudáveis, a $C_{máx}$ é atingida em 2-3 horas. A biodisponibilidade oral absoluta é $> 90\%$. A ingestão concomitante de alimentos não influencia a biodisponibilidade oral de prucaloprida.

- **Distribuição**

A prucaloprida é amplamente distribuída e apresenta volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}) de 567 litros. A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 30%.

- **Metabolismo**

O metabolismo não é a principal via de eliminação da prucaloprida. *In vitro*, o metabolismo hepático em humanos é muito lento e apenas quantidades mínimas de metabólitos são encontradas. Foi demonstrado *in vitro* que o citocromo P450 3A4 é a única enzima envolvida no metabolismo da prucaloprida. Em um estudo de dose oral com prucaloprida marcada radioativamente, em homens, pequenas quantidades de 7 metabólitos foram recuperadas na urina e nas fezes. O metabólito quantitativamente mais importante, R107504, foi responsável por 3,2% e 3,1% da dose na urina e nas fezes, respectivamente. Outros metabólitos identificados e quantificados na urina e fezes foram R084536 (formado por N-desalquilação) responsável por 3% da dose e os produtos da hidroxilação (3% da dose) e N-oxidação (2% da dose). A substância ativa inalterada representava 92-94% da radioatividade total no plasma. O R107504, o R084536 e o R104065 (formados por O-desmetilação) foram identificados como metabólitos plasmáticos insignificantes.

- **Eliminação**

Em pacientes saudáveis, uma grande fração da substância ativa é excretada inalterada (60 – 65% da dose administrada na urina e cerca de 5% nas fezes). A excreção renal de prucaloprida inalterada envolve tanto a filtração passiva como a secreção ativa. A depuração plasmática média da prucaloprida é 317 mL/min e a meia-vida terminal é cerca de 1 dia. O estado de equilíbrio é alcançado dentro de 3 – 4 dias. As concentrações plasmáticas do estado de equilíbrio flutuam entre valores de vale e de pico de 2,5 e 7 ng/mL, respectivamente, com a administração de 2 mg de prucaloprida uma vez ao dia. A taxa de acúmulo após a administração uma vez ao dia variou de 1,9 a 2,3. A farmacocinética da prucaloprida é

proporcional à dose dentro e além da dose terapêutica (avaliada até 20 mg). A prucaloprida uma vez ao dia, administrada por via oral, exibe cinética independente do tempo durante o tratamento prolongado. A análise de farmacocinética na população, baseada nos dados combinados de estudos Fase I, II e III, mostraram que a depuração aparente total de prucaloprida estava correlacionada com a depuração de creatinina, e não com a idade, peso corporal, sexo ou etnia.

- **Populações especiais**

- Idosos

Após a administração de 1 mg uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas de pico e a ASC da prucaloprida em pacientes idosos foram de 26% a 28% maiores que em adultos jovens. Esse efeito pode ser atribuído à função renal diminuída no idoso

- Insuficiência hepática

A eliminação não renal contribui para cerca de 35% da eliminação total. Após uma dose oral única de 2 mg, a $C_{máx}$ e a ASC da prucaloprida foram, em média, 10-20% mais elevadas em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave do que em indivíduos com função hepática normal.

- Insuficiência renal

Em comparação a indivíduos com função renal normal, as concentrações plasmáticas de prucaloprida após dose única de 2 mg foram, em média, 25% e 51% mais altas em indivíduos com insuficiência renal leve (Cl_{CR} 50 - 79 mL/min/1,73 m²) e moderada (Cl_{CR} 25 - 49 mL/min/1,73 m²), respectivamente. Em pacientes com insuficiência renal grave ($Cl_{CR} \leq 24$ mL/min/1,73 m²), as concentrações plasmáticas foram 2,3 vezes os níveis dos indivíduos saudáveis

- **População pediátrica**

Após dose oral única de 0,03 mg/kg em pacientes pediátricos com idade entre 4 e 12 anos, a $C_{máx}$ da prucaloprida foi comparável à $C_{máx}$ em adultos após dose oral única de 2 mg. A ASC não ligada foi 30-40% menor que 2 mg em adultos. A exposição não ligada foi semelhante em toda a faixa etária (4-12 anos). A meia-vida terminal média em pacientes pediátricos foi cerca de 19 horas (variou de 11,6 a 26,8 horas). A segurança e a eficácia de prucaloprida em pacientes pediátricos foram avaliadas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo. Os resultados de eficácia não dão suporte para o uso de **Resolor®** em pacientes pediátricos e, portanto, **Resolor®** não é recomendado nesta população de pacientes.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelaram risco especial para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento. Uma extensa série de estudos de farmacologia de segurança, com ênfase especial nos parâmetros cardiovasculares, não mostrou alterações relevantes nos parâmetros hemodinâmicos e derivados do ECG (QTc), com exceção de

aumento modesto da frequência cardíaca e da pressão arterial observado em suínos anestesiados após administração intravenosa e aumento da pressão arterial em cães conscientes após administração de bolus intravenoso, a qual não foi observada em cães anestesiados ou após a administração oral em cães atingindo níveis plasmáticos semelhantes. Um estudo de toxicidade subcutânea neonatal/juvenil realizado em ratos com 7-55 dias de idade resultou em um NOAEL de 10mg/kg/dia. As razões de exposição da ASC0-24h no NOAEL versus crianças humanas (recebendo aproximadamente 0,04 mg/kg por dia) variaram entre 21 e 71, proporcionando margens de segurança adequadas para a dose clínica

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da fórmula do produto;
- Insuficiência renal que requer diálise;
- Perfuração ou obstrução intestinal devido às alterações estruturais ou funcionais da parede do intestino, íleo obstrutivo, condições inflamatórias graves do trato intestinal, tal como doença de Crohn e colite ulcerativa e megacólon/megarreto tóxico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Pacientes com Insuficiência Renal

A excreção renal é a principal via de eliminação da prucaloprida. A dose de 1 mg é recomendada em pacientes com insuficiência renal grave.

- Doenças concomitantes

Há dados limitados em pacientes com doença concomitante grave e clinicamente instável (por exemplo, doença hepática, cardiovascular ou pulmonar, transtornos neurológicos ou psiquiátricos, câncer ou AIDS e outros distúrbios endócrinos). Portanto, cautela deve ser exercida ao prescrever **Resolor®** para pacientes com estas condições. Em particular, **Resolor®** deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de arritmias ou doença isquêmica cardiovascular.

- Contraceptivos orais

Na presença de diarreia grave, a eficácia dos contraceptivos orais pode estar reduzida e o uso de método contraceptivo adicional é recomendado para prevenir possível falha da contracepção oral (veja a informação para prescrição do contraceptivo oral). É improvável que a insuficiência hepática afete o metabolismo da prucaloprida e a exposição no homem em extensão clinicamente relevante. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave e, portanto, uma dose menor é recomendada para pacientes com insuficiência hepática grave.

- Ideação e comportamento suicidas

Em estudos clínicos e na experiência de pós-comercialização, foram relatados casos de suicídio, tentativas de suicídio e ideação suicida. A associação causal entre o tratamento com **Resolor**[®] e um aumento no risco de ideação e comportamento suicidas não foi estabelecida.

Monitore todos os pacientes tratados com **Resolor**[®] em relação a uma piora persistente da depressão ou surgimento de pensamentos e comportamentos suicidas. Aconselhe os pacientes, seus cuidadores e seus familiares a estarem cientes de quaisquer mudanças incomuns no humor ou no comportamento e a alertarem imediatamente o médico.

O comprimido contém lactose mono-hidratada. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez

A experiência com o uso de **Resolor**[®] durante a gestação é limitada. Casos de aborto espontâneo foram observados durante os estudos clínicos, embora na presença de outros fatores de risco; a relação com **Resolor**[®] é desconhecida. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. **Resolor**[®] não é recomendado durante a gravidez. Mulheres em idade fértil devem usar contracepção efetiva durante o tratamento com **Resolor**[®].

Lactação

A prucaloprida é excretada no leite materno. Entretanto, em doses terapêuticas de **Resolor**[®] não são esperados efeitos no lactente. Na ausência de dados em mulheres que amamentaram enquanto tomavam **Resolor**[®], o uso de **Resolor**[®] durante a amamentação não é recomendado.

Fertilidade

Os estudos em animais indicam que não há efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A prucaloprida tem um baixo potencial de interação farmacocinética. É amplamente excretada inalterada na urina (aproximadamente 60% da dose) através de filtração passiva e transportadores renais ativos (P-gp e BCRP) e *in vitro* o metabolismo é muito lento. Embora 7 metabólitos diferentes sejam conhecidos, o mais abundante destes no plasma é o R107504 (formado por O-desmetilação e a oxidação da função

álcool resultante com um ácido carboxílico) e representa 0-1,7% da radioatividade plasmática total da ASC₀₋₂₄.

A prucaloprida não inibiu atividades específicas do CYP450 em estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos em concentrações terapêuticamente relevantes.

A prucaloprida é um substrato fraco para a glicoproteína P (P-gp). A prucaloprida é um inibidor fraco *in vitro* dos transportadores de P-gp e BCRP, e não é um inibidor significativo dos transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, BSEP e MRP2.

Interações medicamento - medicamento

O cetoconazol (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor potente da CYP3A4 e da P-gp, aumentou a exposição sistêmica da prucaloprida em aproximadamente 40%. Este efeito é muito pequeno para ser clinicamente relevante.

Interações de magnitude semelhante também podem ocorrer com outros inibidores potentes da P-gp, tais como verapamil, ciclosporina A e quinidina. A prucaloprida também é secretada, provavelmente, por outro ou outros transportadores renais. A inibição de todos os transportadores envolvidos na secreção ativa da prucaloprida (incluindo P-gp) pode aumentar, teoricamente, a exposição em até 75%. Doses terapêuticas de probenecida, cimetidina, eritromicina e paroxetina não afetaram a farmacocinética da prucaloprida.

A coadministração de prucaloprida aumentou em 40% a C_{máx} e em 28% a ASC_{24h} da eritromicina. O mecanismo para esta interação não é totalmente conhecido. O efeito não é considerado clinicamente significativo.

Não houve efeitos clinicamente relevantes da prucaloprida sobre a farmacocinética da varfarina, digoxina, álcool, paroxetina ou contraceptivos orais. **Resolor®** deve ser usado com cautela em pacientes recebendo concomitantemente fármacos que sabidamente causam prolongamento QTc. Devido ao mecanismo de ação, o uso de substâncias do tipo da atropina pode reduzir os efeitos da prucaloprida mediados pelo receptor 5-HT₄.

Interações medicamento - exame laboratorial

Não são conhecidos efeitos.

Interações medicamento - alimento

Não foram observadas interações com alimentos.

Interações medicamento – substâncias químicas

Não são necessárias precauções adicionais com relação ao uso do álcool. Não foram realizados estudos sobre interação entre **Resolor®** e nicotina.

7. CUIDADO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar **Resolor®** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade.

Este medicamento tem validade de 36 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos de **Resolor®** são circulares, biconvexos e brancos (1 mg) ou cor-de-rosa (2 mg).

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Resolor® é para uso oral e pode ser tomado com ou sem alimentos e a qualquer hora do dia.

Posologia:

Adultos: 2 mg uma vez ao dia.

Devido ao modo de ação específico da prucaloprida (estimulação da motilidade propulsora), a administração de dose superior à dose recomendada de 2 mg não aumenta a eficácia.

Se o tratamento com **Resolor®** uma vez ao dia não for eficaz após 4 semanas, o paciente deve ser reexaminado e o benefício de continuar o tratamento reavaliado.

A eficácia da prucaloprida foi estabelecida em estudos duplo-cegos, controlados com placebo, por até 3 meses. No caso de tratamento prolongado, o benefício deve ser reavaliado em intervalos regulares.

Populações especiais

Idosos (>65 anos): iniciar o tratamento com 1 mg uma vez ao dia; se necessário, a dose pode ser aumentada para 2 mg uma vez ao dia.

Crianças e adolescentes: **Resolor®** não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos até que dados adicionais estejam disponíveis.

Pacientes com insuficiência renal: a dose para pacientes com insuficiência renal grave [TFG (Taxa de filtração glomerular) < 30 mL/min/1,73m²] é 1 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada.

Pacientes com insuficiência hepática: a dose para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C) é 1 mg uma vez ao dia. Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em uma análise integrada de 17 estudos duplo-cegos placebo-controlados, **Resolor®** foi administrado oralmente para aproximadamente 3300 pacientes com constipação crônica. Destes pacientes, mais de 1500 pacientes receberam **Resolor®** na dose recomendada de 2 mg por dia, e cerca de 1360 pacientes foram tratados com 4 mg diariamente de **Resolor®**. As reações adversas, relatadas com maior frequência, associadas ao **Resolor®** na dose diária de 2 mg são: dor de cabeça (17,8%) e sintomas gastrointestinais [dor abdominal (13,7%), náusea (13,7%) e diarreia (12,0%)]. As reações adversas

ocorrem predominantemente no início do tratamento e, em geral, desaparecem dentro de poucos dias com a continuação do tratamento. Outras reações adversas foram relatadas ocasionalmente. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada.

As reações adversas a seguir foram relatadas em estudos clínicos controlados na dose recomendada de 2 mg. As frequências são calculadas com base em dados de análises integradas de 17 estudos clínicos duplo-cegos placebo-controlados.

Reação muito comum ($\geq 1/10$):

Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia.

Distúrbios gastrintestinais: náusea, diarreia, dor abdominal.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Distúrbios metabólicos e nutricionais: diminuição do apetite.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura.

Distúrbios gastrintestinais: vômito, dispepsia, flatulência, ruídos gastrintestinais anormais.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: fadiga.

Reação incomum ($> 1/1000$ e $< 1/100$):

Distúrbios do sistema nervoso: tremores, enxaqueca.

Distúrbios cardíacos: palpitações.

Distúrbios do ouvido e labirinto: vertigem

Distúrbios gastrintestinais: hemorragia retal.

Distúrbios renais e urinários: polaciúria.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: pirexia, mal-estar.

Descrição de reações adversas selecionadas

Após o primeiro dia de tratamento, as reações adversas mais comuns foram relatadas em frequências semelhantes (incidência não mais que 1% diferente entre a prucaloprida e o placebo) durante o tratamento com **Resolor®** e com placebo, com exceção de náusea e diarreia que ainda ocorreram com maior frequência durante o tratamento com **Resolor®**, mas menos pronunciadas (diferença na incidência entre a prucaloprida e o placebo de 1,3% e 3,4%, respectivamente).

- Palpitações

Palpitações foram relatadas em 0,7% dos pacientes tratados com placebo, 0,9% dos tratados com 1 mg de **Resolor®**, 0,9% dos tratados com 2 mg de **Resolor®** e 1,9% dos tratados com 4 mg de **Resolor®**. A maioria dos pacientes continuou a usar **Resolor®**. Como para qualquer sintoma novo, os pacientes devem discutir com o médico o aparecimento de palpitações

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em um estudo em pacientes saudáveis, o tratamento com **Resolor®** foi bem tolerado quando administrado em esquema de titulação de dose crescente de até 20 mg uma vez ao dia (10 vezes a dose terapêutica recomendada). Uma dose excessiva pode resultar em exacerbação dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos do medicamento e incluir cefaleia, náusea e diarreia. Não há tratamento específico para a superdose de **Resolor®**. Em caso de ocorrência de ingestão excessiva de **Resolor®**, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e medidas de suporte devem ser instituídas. A perda excessiva de líquidos por diarreia ou vômito pode exigir correção do desequilíbrio eletrolítico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.5626.0033

Farmacêutico Responsável: Juliana Vescovi de Freitas Aguiar – CRF-ES nº 5187

Fabricado por: Janssen Cilag S.P.A

Via C. Janssen (Loc. Borgo S. Michele) – 04100 Latina (LT) – Latina - Itália

Registrado, Importado e Embalado por: Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rod. ES-357, KM 66, S/N, Baunilha – Colatina/ES

CNPJ nº 04.748.181/0009-47

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP/VPS	1 MG COM VER CT BL AL AL X 14 1 MG COM VER CT BL AL AL X 28 2 MG COM VER CT BL AL AL X 14 2 MG COM VER CT BL AL AL X 28

