

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-PRUCALOPRIDE

comprimés de prucalopride

1 et 2 mg de prucalopride sous forme de succinate de prucalopride

Agent procinétique

Apotex.Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
15 août 2019

Numéro de contrôle: 223407

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	30
TOXICOLOGIE.....	34
RÉFÉRENCES.....	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

PrAPO-PRUCALOPRIDE

comprimés de prucalopride

1 et 2 mg de prucalopride sous forme de succinate de prucalopride

Agent procinétique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé pelliculé 1 mg, 2 mg de prucalopride sous forme de succinate de prucalopride	Cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, eau purifiée, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune (2 mg), oxyde de fer rouge (2 mg), stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-PRUCALOPRIDE (succinate de prucalopride) est indiqué pour le traitement de la constipation idiopathique chronique chez les femmes qui n'ont pas obtenu un soulagement suffisant au moyen de laxatifs.

- Le nombre de patients masculins participant aux essais cliniques était insuffisant pour démontrer l'efficacité du médicament dans cette population.
- L'efficacité du prucalopride a été établie dans le cadre d'études à double insu, contrôlées par placebo, menées pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 mois. En cas de traitement prolongé, le bienfait doit être réévalué à des intervalles réguliers.
- Si le traitement par le prucalopride n'est pas efficace pendant les quatre premières semaines, il devrait être interrompu.

Gériatrie (> 65 ans) :

Succinate de prucalopride a été étudié chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Les études cliniques montrent qu'une efficacité similaire à celle observée dans la population de l'étude âgée de moins de 65 ans pourrait être atteinte à une dose inférieure, soit 1 mg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

APO-PRUCALOPRIDE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Patients atteints d'une insuffisance rénale nécessitant une dialyse.
- Patients présentant une perforation ou une occlusion intestinale due à un trouble fonctionnel ou structurel de la paroi intestinale, un iléus obstructif, une affection inflammatoire grave du tractus intestinal, comme la maladie de Crohn, une colite ulcéreuse ou un mégacôlon/un mégarectum toxique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients atteints d'une affection concomitante grave et cliniquement instable (p. ex. une maladie cardiovasculaire, hépatique ou pulmonaire, un trouble neurologique ou psychiatrique, un cancer, le sida ou d'autres troubles endocriniens) ainsi que les patients atteints d'un diabète insulino-dépendant n'ont pas été étudiés. La prudence est de mise lorsque APO-PRUCALOPRIDE (succinate de prucalopride) est prescrit aux patients atteints de ces affections.

Carcinogénèse et mutagénèse

Le prucalopride a donné des résultats faiblement positifs pour la souche bactérienne TA100 lors d'un test d'Ames et des résultats négatifs ou équivoques lors de plusieurs autres tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Le prucalopride a augmenté l'incidence de survenue de tumeurs du foie, de la glande thyroïde, des glandes mammaires, de l'hypophyse, de la médullosurrénale et des cellules des îlots pancréatiques chez la souris ou le rat. Les études portant sur le mode d'action ont indiqué que les incidences accrues de tumeurs pourraient être attribuables à des mécanismes épigénétiques spécifiques aux rongeurs ou survenir à une exposition 60 fois l'exposition humaine (voir **Monographie de produit, PARTIE II : TOXICOLOGIE**).

Cardiovasculaires

APO-PRUCALOPRIDE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'arythmie ou de maladie cardiovasculaire ischémique. Succinate de prucalopride a été associé à une légère augmentation de la fréquence cardiaque chez des volontaires en bonne santé, de même qu'à une réduction de l'intervalle PR (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie**). La prudence s'impose chez les patients présentant des maladies pouvant s'aggraver par suite d'une fréquence cardiaque accrue, comme une cardiopathie ischémique ou des tachyarythmies (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il faut également faire preuve de prudence chez les patients atteints de syndromes de préexcitation, tels que le syndrome de Wolff-Parkinson-White ou le syndrome de Lown-Ganong-Levine, ou encore de troubles du rythme du nœud auriculo-ventriculaire (AV), comme les rythmes jonctionnels AV avec activation rétrograde ou les rythmes auriculaires ectopiques.

Des cas de palpitations ont été signalés durant les études cliniques. La surveillance clinique est recommandée, particulièrement chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires. En cas de palpitations graves et persistantes, les patients devraient consulter leur médecin.

Gastro-intestinales

En cas de diarrhée grave, l'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite et l'utilisation d'une méthode de contraception additionnelle est recommandée pour prévenir l'échec possible du traitement contraceptif oral (voir les renseignements thérapeutiques du contraceptif oral).

Si une diarrhée grave ou persistante survient durant le traitement, il faut recommander aux patients d'interrompre le traitement par APO-PRUCALOPRIDE et de consulter leur médecin.

La colite ischémique constitue un effet indésirable possible, mais rare. Aucun cas de colite ischémique n'a été signalé avec succinate de prucalopride au cours des études cliniques. Néanmoins, il faut conseiller aux patients d'interrompre le traitement par APO-PRUCALOPRIDE et de consulter leur médecin en cas de survenue de symptômes abdominaux graves ou persistants ou d'une aggravation de ceux-ci, ou encore en cas de diarrhée sanglante ou de saignements rectaux.

Hépatiques/biliaires/pancréatiques

La prudence est de mise lorsque APO-PRUCALOPRIDE est prescrit aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) en raison des données limitées sur son utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Déficit psychomoteur

Aucune étude n'a évalué les effets d'APO-PRUCALOPRIDE sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Succinate de prucalopride a été associé à des étourdissements et à de la fatigue, particulièrement pendant le premier jour du traitement. Ces effets pourraient influencer sur la conduite et l'utilisation des machines (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Psychiatriques

Des suicides, des tentatives de suicides et des idées suicidaires ont été rapportés au cours des essais cliniques. Aucun lien de causalité n'a été établi entre un traitement par APO PRUCALOPRIDE et une augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Il faut surveiller les patients pour détecter toute aggravation persistante d'une dépression ou la survenue de pensées ou de comportements suicidaires. Il faut recommander aux patients, aux aidants et à tous les membres de la famille de surveiller tout changement inhabituel d'humeur ou de comportement; si un changement inhabituel survient, il faut arrêter le traitement par succinate de prucalopride et contacter immédiatement un professionnel de la santé.

Rénales

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du prucalopride (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). La dose de 1 mg est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients atteints d'insuffisance rénale grave devraient faire l'objet d'un suivi étroit en raison des données limitées sur l'innocuité.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'expérience avec le succinate de prucalopride pendant la grossesse est très limitée. Des cas d'avortements spontanés ont été observés pendant les études cliniques, mais compte tenu de la présence d'autres facteurs de risque, le lien avec le succinate de prucalopride est inconnu. Les études menées chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect sur la grossesse, le développement fœtal ou embryonnaire, la parturition ou le développement post-natal. APO-PRUCALOPRIDE n'est pas recommandé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par APO-PRUCALOPRIDE.

Femmes qui allaitent : Le prucalopride est excrété dans le lait maternel. Faute de données chez l'être humain, il n'est pas recommandé d'utiliser APO-PRUCALOPRIDE pendant l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : APO-PRUCALOPRIDE n'est pas recommandé chez les enfants.

Gériatrie (> 65 ans) : Les preuves limitées n'indiquent aucun changement dans le profil d'innocuité du prucalopride, mis à part une augmentation de la fréquence de certains événements associés au vieillissement dans la population générale.

Étant donné que la fonction rénale des patients âgés risque d'être compromise, il faudrait envisager de réduire la dose initiale pour ce groupe de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénales** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les paramètres de laboratoire ont été examinés pour déceler des changements au fil du temps. L'incidence globale des anomalies dans les valeurs de laboratoire était similaire entre les sujets ayant reçu un placebo et ceux traités par le prucalopride dans le cadre d'études de phases II et III menées à double insu et contrôlées par placebo. Aucune tendance constante ou cliniquement significative liée au traitement n'a été mise en évidence.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les événements indésirables du médicament ont été compilés à partir d'études contrôlées de phases II et III. Des doses de prucalopride allant jusqu'à 4 mg ont été utilisées dans le cadre de ces études.

Le succinate de prucalopride a été administré par voie orale à environ 2 717 patients atteints de constipation chronique dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Parmi ces patients, 938 ont reçu le prucalopride à la dose recommandée de 2 mg par jour, tandis que 1 361 patients ont reçu le succinate de prucalopride à raison de 4 mg par jour.

Dans l'ensemble, des événements indésirables sont survenus chez 69 % des sujets traités par le prucalopride et 60 % de ceux recevant le placebo. Les événements indésirables le plus souvent observés (≥ 10 %) avec le succinate de prucalopride étaient les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, douleur abdominale) et les troubles du système nerveux (céphalées). Environ la moitié des cas de nausées, de diarrhée et de céphalées survenaient durant les deux premiers jours du traitement. Environ 36 % des cas de douleurs abdominales sont survenus au début du traitement. La plupart des événements indésirables étaient d'intensité légère ou modérée.

L'incidence de ces événements indésirables tendait à augmenter avec la dose (voir le Tableau 1 ci-dessous).

Les événements indésirables graves survenant en cours de traitement (sans égard au lien de causalité) étaient faibles et similaires entre le groupe recevant le prucalopride (2,1 %) et celui recevant le placebo (1,9 %). Les événements indésirables graves signalés par ≥ 2 sujets et soupçonnés d'être liés au médicament comprenaient la douleur abdominale et les céphalées. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 18,4 % des patients du groupe recevant le prucalopride par rapport à 13,6 % de ceux du groupe placebo. En outre, 7,1 % et 2,8 % des patients recevant le prucalopride et le placebo, respectivement, ont abandonné le traitement.

Les effets indésirables le plus souvent signalés et ayant mené à l'arrêt du traitement étaient liés aux troubles gastro-intestinaux (signalés par 5,0 % des sujets traités par le prucalopride et 1,5 % des sujets du groupe placebo) et aux troubles du système nerveux, comme les céphalées (2,3 % et 0,4 %, respectivement). L'incidence de ces effets indésirables tendait à augmenter avec la dose.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Le succinate de prucalopride a été administré par voie orale à environ 2 717 patients atteints de constipation chronique dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Parmi ces patients, 938 ont reçu le succinate de prucalopride à la dose recommandée de 2 mg par jour, tandis que 1 361 patients ont reçu le succinate de prucalopride à raison de 4 mg par jour.

Dans le cadre des trois études de base, 659 patients au total ont été traités par le prucalopride à 2 et à 4 mg durant une période pouvant aller jusqu'à 12 semaines. L'exposition totale au prucalopride dans le cadre d'études à double insu, contrôlées par placebo a été de 406 années-personnes comparativement à 216 années-personnes d'exposition dans le groupe placebo.

Le Tableau 1 indique les événements indésirables signalés par au moins 1,0 % des patients dans quelque groupe de traitement par le prucalopride que ce soit et pour lesquels il y avait une différence d'au moins 0,5 % entre les groupes prucalopride et placebo dans le cadre d'études de phase II (durée de 4 semaines), trois études de phase III (durée de 4 semaines) et trois études de base contrôlées par placebo et menées à double insu (durée de 12 semaines) auprès de patients atteints de constipation idiopathique chronique.

Tableau 1 : Événements indésirables liés au traitement survenant à une fréquence plus élevée d'au moins 0,5 % dans l'ensemble des groupes prucalopride par rapport au groupe placebo et chez au moins 1 % des patients présentant des événements indésirables répartis dans un groupe prucalopride Population : Toutes les études de phases II/III à double insu, contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de constipation chronique

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel N ^{bre} total de patients	Placebo	PRU à 0,5 mg	PRU à 1 mg	PRU à 2 mg	PRU à 4 mg	PRU à 4 mg	PRU toutes doses confondues moins le placebo (Δ)
	1369 n (%)	110 n (%)	308 n (%)	938 n (%)	1361 n (%)	2717 n (%)	
Troubles gastro-intestinaux							
Nausées	106 (7,7)	7 (6,4)	31 (10,1)	157 (16,7)	267 (19,6)	462 (17,0)	9,3
Diarrhée	45 (3,3)	5 (4,5)	23 (7,5)	111 (11,8)	191 (14,0)	330 (12,1)	8,8
Vomissements	32 (2,3)	5 (4,5)	6 (1,9)	43 (4,6)	72 (5,3)	126 (4,6)	2,3
Douleurs abdominales hautes	37 (2,7)	4 (3,6)	12 (3,9)	40 (4,3)	71 (5,2)	127 (4,7)	2,0
Douleur abdominale	128 (9,3)	7 (6,4)	22 (7,1)	110 (11,7)	142 (10,4)	281 (10,3)	1,0
Bruits abdominaux anormaux	5 (0,4)	1 (0,9)	3 (1,0)	16 (1,7)	17 (1,2)	37 (1,4)	1,0
Flatulence	52 (3,8)	3 (2,7)	11 (3,6)	43 (4,6)	67 (4,9)	124 (4,6)	0,8
Dyspepsie	29 (2,1)	2 (1,8)	4 (1,3)	23 (2,5)	42 (3,1)	71 (2,6)	0,5
Gêne abdominale	13 (0,9)	0 (0,0)	4 (1,3)	11 (1,2)	22 (1,6)	37 (1,4)	0,5
Hémorragies rectales	11 (0,8)	1 (0,9)	1 (0,3)	11 (1,2)	21 (1,5)	34 (1,3)	0,5
Gêne de l'estomac	5 (0,4)	1 (0,9)	1 (0,3)	3 (0,3)	19 (1,4)	24 (0,9)	0,5
Gastro-entérite	2 (0,1)	1 (0,9)	3 (1,0)	5 (0,5)	7 (0,5)	16 (0,6)	0,5
Troubles du système nerveux							
Céphalées	162 (11,8)	12 (10,9)	43 (14,0)	204 (21,7)	329 (24,2)	588 (21,6)	9,8
Étourdissements	25 (1,8)	2 (1,8)	8 (2,6)	41 (4,4)	56 (4,1)	107 (3,9)	2,1
Migraine	9 (0,7)	2 (1,8)	4 (1,3)	13 (1,4)	14 (1,0)	33 (1,2)	0,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration							
Fatigue	21 (1,5)	1 (0,9)	7 (2,3)	24 (2,6)	41 (3,0)	73 (2,7)	1,2
Malaise	5 (0,4)	1 (0,9)	2 (0,6)	6 (0,6)	18 (1,3)	27 (1,0)	0,6
Fièvre	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,6)	8 (0,9)	15 (1,1)	25 (0,9)	0,8
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif							
Spasmes musculaires	15 (1,1)	3 (2,7)	2 (0,6)	18 (1,9)	26 (1,9)	49 (1,8)	0,7

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel N ^{bre} total de patients	Placebo	PRU à 0,5 mg	PRU à 1 mg	PRU à 2 mg	PRU à 4 mg	PRU à 4 mg	PRU toutes doses confondues moins le placebo (Δ)
	1369	110	308	938	1361	2717	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané							
Hyperhidrose	1 (0,1)	0 (0,0)	3 (1,0)	3 (0,3)	10 (0,7)	16 (0,6)	0,5
Troubles rénaux et urinaires							
Pollakiurie	3 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	12 (1,3)	17 (1,2)	30 (1,1)	0,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
Anorexie	4 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	8 (0,9)	15 (1,1)	24 (0,9)	0,6
Troubles cardiaques							
Palpitations	9 (0,7)	1 (0,9)	3 (1,0)	7 (0,7)	26 (1,9)	37 (1,4)	0,7

Au total, 564 patients âgés (≥ 65 ans) atteints de constipation chronique ont reçu le succinate de prucalopride dans le cadre d'études à double insu. À l'instar du groupe plus jeune, les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par le prucalopride dans les groupes de patients âgés (> 65 ans) ont été les troubles gastro-intestinaux et les céphalées. Aucune augmentation cliniquement significative des événements indésirables n'a été observée dans les groupes traités par succinate de prucalopride comparativement au groupe placebo.

Les patients âgés (N = 166) ont fait l'objet d'un suivi pendant au moins 6 mois dans le cadre d'une étude ouverte. Le nombre (%) de patients âgés signalant des effets indésirables était comme suit : étourdissements : 12 (7,2 %), intervention chirurgicale : 12 (7,2 %), anémie : 8 (4,8 %), augmentation du taux de créatine phosphokinase : 8 (4,8 %), anxiété : 7 (4,2 %), palpitation : 6 (3,6 %), extrasystoles : 3 (1,8 %), fibrillation auriculaire : 3 (1,8 %), aggravation de l'hypertension : 3 (1,8 %), anomalie spécifique de l'ECG : 3 (1,8 %), infarctus du myocarde : 3 (1,8 %), syncope : 2 (1,2 %), aggravation de l'angine de poitrine : 1 (0,6 %).

Dans le cadre d'essais cliniques de phases II et III à double insu, contrôlés par placebo menés auprès de patients atteints de constipation chronique, l'incidence d'un critère d'évaluation mixte comprenant des événements indésirables liés au rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, extrasystoles supraventriculaires, flutter auriculaire, tachycardie supraventriculaire, arythmie supraventriculaire, arythmie sinusale, tachycardie sinusale) était plus élevée avec 1 à 2 mg de prucalopride (0,6 %) qu'avec le placebo (0,1 %).

Comportement et idées suicidaires

Au cours des essais cliniques en double insu, une tentative de suicide 7 jours après la fin d'un traitement par succinate de prucalopride à raison de 2 mg une fois par jour a été rapportée chez un seul patient; aucune tentative de suicide n'a été rapportée chez les patients sous placebo. Au cours des essais ouverts, une tentative de suicide a été rapportée chez deux patients et des idées suicidaires ont été rapportées chez un autre patient. Un décès par suicide a été rapporté chez deux patients préalablement traités par 2 ou 4 mg de succinate de prucalopride; ces deux patients avaient arrêté leur traitement par succinate de prucalopride au moins 1 mois avant l'événement.

Effets indésirables médicamenteux moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre, douleur thoracique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie

Affections du système nerveux : tremblements, migraine

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Affections psychiatriques : anxiété

Affections rénales : incontinence urinaire

Événements indésirables graves observés durant les études contrôlées menées à double insu :

L'incidence globale des événements indésirables graves liés au traitement (sans égard au lien de causalité) était faible et similaire entre le groupe traité par le prucalopride (2,1 %) et celui sous placebo (1,9 %). Voici les événements indésirables graves signalés par jusqu'à 3 sujets traités par le prucalopride (0,1 %) :

Infections et infestations : bronchite, pneumonie

Interventions médicales et chirurgicales : abdominoplastie, hystérectomie

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, constipation

Troubles du système nerveux : maux de tête

Troubles cardiaques : tachycardie supraventriculaire

Troubles des organes de reproduction et du sein : hémorragie vaginale

Troubles généraux : douleur thoracique

Troubles psychiatriques : anxiété

Arrêt du traitement : Les effets indésirables le plus souvent signalés et ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le cadre d'études de phases II/III à double insu, contrôlées par placebo étaient liés aux troubles gastro-intestinaux (signalés par 5,0 % des sujets traités par le prucalopride et 1,5 % des sujets ayant reçu un placebo) et aux céphalées (2,3 % et 0,4 %, respectivement). Les étourdissements ont entraîné l'arrêt du traitement chez 0,5 % et 0,1 % des sujets, respectivement. L'incidence de ces effets indésirables tendait à augmenter avec la dose.

Événements indésirables graves observés durant des études de suivi ouvertes (N = 2 595) :

Voici des événements indésirables graves signalés au moins 3 fois (0,1 %) et touchant au maximum 0,3 % des patients :

Interventions médicales et chirurgicales : hystérectomie, cholécystectomie, colectomie

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, constipation, vomissements, nausées, diarrhée, pancréatite

Infections et infestations : gastro-entérite, pneumonie, sinusite, infection des voies urinaires

Troubles du système nerveux : céphalées, syncope

Troubles cardiaques : angine de poitrine, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire

Troubles hépato-biliaires : cholélithiase, cholécystite

Troubles gravidiques, puerpéraux et périnataux : grossesse, avortement spontané

Troubles des organes de reproduction et du sein : kyste ovarien

Troubles psychiatriques : état confusionnel, dépression

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur thoracique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Événements indésirables graves observés dans le cadre de l’essai clinique compassionnel :
(dans au moins 2 cas) colectomie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les données in vitro indiquent que le prucalopride possède un faible potentiel d’interaction. Environ 60 % de la dose est excrétée inchangée dans l’urine par l’intermédiaire d’une filtration passive et de transporteurs rénaux actifs (P-glycoprotéine [P-gp] et BCRP). Les concentrations thérapeutiques de prucalopride ne devraient pas influencer le métabolisme médié par le CYP des produits médicinaux coadministrés. Le prucalopride est un faible substrat pour la P-gp et la BCRP. In vitro, le prucalopride est un inhibiteur faible des transporteurs P-gp et BCRP et n’est pas un inhibiteur significatif des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, BSEP et MRP2.

Interactions médicament-médicament

Le kétoconazole (200 mg b.i.d.), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a augmenté l’aire sous la courbe (ASC) du prucalopride d’environ 40 %. Des interactions d’une ampleur similaire à celle des interactions observées avec le kétoconazole pourraient se manifester avec d’autres inhibiteurs puissants de la P-gp, comme le vérapamil, la cyclosporine A et la quinidine.

Les études menées chez des sujets en bonne santé n’ont mis en évidence aucun effet cliniquement significatif du prucalopride sur la pharmacocinétique de la warfarine, de l’alcool, de la paroxétine et des contraceptifs oraux. Une diminution de 10 % de la biodisponibilité de la digoxine associée à un traitement concomitant par le prucalopride a été observée.

L’administration concomitante du prucalopride a augmenté de 40 % la C_{max} et de 28 % l’ASC_{24 h} de l’érythromycine. Le mécanisme à l’origine de cette interaction érythromycine-prucalopride n’est pas bien compris, mais les données disponibles semblent indiquer qu’il résulte de la forte variabilité intrinsèque de la pharmacocinétique de l’érythromycine plutôt que d’un effet direct du prucalopride.

Les doses thérapeutiques de probénécide, de cimétidine, d’érythromycine et de paroxétine n’ont exercé aucune influence sur la pharmacocinétique du prucalopride. Bien qu’on n’ait effectué aucun test de manière officielle, une étude sur les interactions avec l’alcool tend à indiquer que cette substance n’influe probablement pas de façon cliniquement significative sur la pharmacocinétique du prucalopride.

En raison du mécanisme d’action, l’utilisation de substances s’apparentant à l’atropine pourrait réduire les effets du prucalopride médiés par le récepteur 5-HT₄.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n’a été observée.

Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n’ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucun effet connu.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Compte tenu du mode d'action spécifique d'APO-PRUCALOPRIDE (succinate de prucalopride) (stimulation de la motilité propulsive), dépasser la dose quotidienne de 2 mg ne devrait pas augmenter l'efficacité.
- Si le traitement uniquotidien par APO-PRUCALOPRIDE s'avère inefficace durant les 4 premières semaines de traitement, il faudrait l'interrompre.
- L'efficacité du prucalopride a été établie dans le cadre d'études à double insu, contrôlées par placebo menées durant une période pouvant aller jusqu'à 3 mois. En cas de traitement prolongé, le bienfait doit être réévalué à des intervalles réguliers.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : 2 mg, une fois par jour. S'il n'y a aucune évacuation intestinale en 3 à 4 jours, il faudrait informer les patients d'en aviser leur médecin, et ce dernier devrait envisager le recours à un laxatif d'appoint approprié pour le traitement aigu de la constipation (p. ex., un traitement de secours) durant le traitement en cours par APO-PRUCALOPRIDE.

Personnes âgées (> 65 ans) : Un comprimé à 1 mg une fois par jour (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**); au besoin, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par jour.

Enfants (< 18 ans) :

APO-PRUCALOPRIDE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Patients atteints d'insuffisance rénale :

La dose à administrer aux patients présentant une insuffisance rénale grave (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) est de 1 mg une fois par jour (voir **CONTRE-INDICATIONS et Pharmacocinétique**). Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la dose initiale doit être de 1 mg une fois par jour. Si la dose de 1 mg est bien tolérée, on peut augmenter la dose à 2 mg, au besoin, pour améliorer l'efficacité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**). Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Dose oubliée

Le prucalopride a une demi-vie terminale d'environ 1 jour. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Administration

Les comprimés pelliculés APO-PRUCALOPRIDE sont destinés à l'administration orale et peuvent se prendre avec ou sans nourriture à toute heure de la journée.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dans une étude menée auprès de sujets en bonne santé, le traitement par succinate de prucalopride a été bien toléré lorsque la dose a augmenté progressivement jusqu'à une dose maximale de 20 mg par jour (10 fois la dose thérapeutique recommandée). Le surdosage peut entraîner l'apparition de symptômes résultant d'une exagération des effets pharmacodynamiques connus du produit. Ces symptômes comprennent les céphalées, les nausées et la diarrhée. Il n'existe aucun traitement spécifique pour la prise en charge de la surdose d'APO-PRUCALOPRIDE. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et des mesures de soutien doivent être prises au besoin. La perte liquidienne importante associée à la diarrhée et aux vomissements peut nécessiter la correction des perturbations de l'équilibre électrolytique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action et pharmacodynamie

La constipation chronique est un état qui cause une multitude de symptômes, dont les défécations rares, la défécation laborieuse, les selles dures ou grumeleuses et la sensation d'évacuation incomplète, ainsi que des symptômes abdominaux douloureux. La constipation chronique est généralement associée à une réduction des contractions migrantes géantes qui assurent normalement la propulsion du contenu intestinal dans le côlon. Les altérations morphologiques du système nerveux entérique peuvent être à l'origine des problèmes de motilité chez ces patients.

Les évaluations suggèrent que les récepteurs 5-HT₄ de la sérotonine jouent un rôle important dans la motilité colique.

Le prucalopride est le premier représentant d'une nouvelle classe de dihydrobenzofurancarboxamides aux effets prokinétiques. Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs (5-HT₄) de la sérotonine dont l'affinité est élevée, ce qui pourrait bien expliquer ses effets prokinétiques. Les études fonctionnelles *in vivo* et *in vitro* ont révélé que le prucalopride accentuait le réflexe péristaltique et les mouvements de propulsion dans le tractus gastro-intestinal par l'activation des récepteurs 5-HT₄.

Dans le cadre d'études *in vitro*, le prucalopride a montré une haute affinité ($K_i < 11$ nM) pour les récepteurs 5-HT₄ humains exprimés dans les cellules HEK293. Son interaction avec le récepteur 5-HT₄ entraîne l'élévation du taux de cAMP dans la même lignée cellulaire ($CE_{50} = 5$ nM). L'affinité du prucalopride pour les récepteurs 5-HT₄ est à tout le moins 150 fois supérieure à celle pour les autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT_{1,2} et le canal I_{Kr} codé par le gène humain apparenté au gène éther-à-go-go (hERG).

Chez le chien, le prucalopride altère la motilité colique par la stimulation des récepteurs 5-HT₄ de la sérotonine : il stimule la motilité colique proximale, accentue la motilité gastroduodénale et accélère la vidange gastrique retardée. De plus, le prucalopride induit des contractions migrantes géantes. Celles-ci équivalent aux mouvements de la masse colique chez l'être humain et assurent la principale force de propulsion nécessaire à la défécation. Chez le chien, les effets observés au niveau du tractus gastro-intestinal sont sensibles au blocage par les antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₄, ce qui confirme que les effets observés sont exercés par l'action sélective sur les récepteurs 5-HT₄.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du prucalopride chez l'être humain a été largement étudié. Le prucalopride présente un grand volume de distribution et une faible clairance plasmatique. Sa demi-vie terminale est d'environ un jour. Après l'administration orale d'un comprimé unique, l'état d'équilibre est atteint en trois jours. Le coefficient d'accumulation à la suite de l'administration unique du produit varie de 1,9 à 2,3. Les paramètres pharmacocinétiques du prucalopride semblent être proportionnels à la dose et être indépendants du temps pour une grande gamme de doses pouvant aller jusqu'à au moins cinq fois la dose thérapeutique de 2 mg. Le Tableau 2 ci-dessous présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm écart-type) du prucalopride (comprimé oral; administration unique) à 2 mg administré à des sujets en bonne santé (n = 12 sujets).

Tableau 2 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm écart-type) du prucalopride (comprimé oral; administration unique) à 2 mg administré à des sujets en bonne santé (n = 12 sujets)

	T_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	ASC_{0-24 h} (ng•h/ml)	T_{1/2} terminale (h)	Cl (ml/min)[‡]
Dose unique	2,6 \pm 1,5	3,93 \pm 0,73	57,3 \pm 8,2	24,0 \pm 3,6	-
Dose répétée[†]	1,7 \pm 1,3	7,45 \pm 1,48	109 \pm 23	30,5 \pm 4,6	196 \pm 39

[†]État d'équilibre obtenu en 3 à 5 doses.

[‡]Déterminée à la suite de l'administration de 2 mg de prucalopride (solution orale; b.i.d.) (n = 9 sujets)

Absorption : Le prucalopride est rapidement absorbé après l'administration orale unique d'un comprimé de 2 mg. Les concentrations maximales sont généralement atteintes 2 à 3 heures après la prise. À une dose de 2 mg une fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre oscillent entre des creux et des pics de 2,5 et 7,5 ng/ml, respectivement. Sa biodisponibilité orale absolue est > 90 %. La prise concomitante de nourriture n'influence pas la biodisponibilité orale du prucalopride.

Distribution : Le prucalopride est rapidement et largement distribué, et son volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd_{ÉÉ}) est de 567 litres. Le taux de liaison du prucalopride aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %.

Métabolisme : Le prucalopride n'est pas principalement éliminé par le métabolisme. Le métabolisme du prucalopride (solution orale de 0,5 mg; radiomarqué au carbone 14) produit huit métabolites. L'ensemble des métabolites compte pour 6,3 à 13,8 % de la dose administrée (n = 3 sujets). Le principal métabolite (R107504, formé par O-déméthylation et oxydation de la

fonction alcool résultante en acide carboxylique) représente de 2,6 à 3,5 % de la dose. Quatre des métabolites identifiés (y compris le R107504) présentent une affinité *in vitro* pour le récepteur 5-HT4 inférieure ou similaire à celle du prucalopride.

Excrétion : Le prucalopride (solution orale de 0,5 mg; radiomarké au carbone 14) est principalement excrété sous forme inchangée, 55,1 à 73,8 % de la dose administrée étant éliminée dans l'urine et 3,7 à 8,1 % de la dose étant éliminée dans les selles dans les 10 jours qui suivent l'administration d'une seule dose. Après l'administration d'une (seule) solution intraveineuse et orale (état d'équilibre) de 2 mg de prucalopride, environ 60 % de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine (durant les 72 heures suivant l'administration). De 50 à 67 % de la clairance rénale du prucalopride est attribuable à la sécrétion rénale active, alors que la filtration glomérulaire passive du prucalopride est responsable du reste. La $t_{1/2}$ terminale est d'environ un jour.

Populations et états pathologiques particuliers

Pharmacocinétique de population : Une analyse pharmacocinétique des populations a suggéré que la clairance totale apparente du prucalopride était en corrélation avec la clairance de la créatinine, mais que l'âge, le poids corporel, le sexe et la race n'exerçaient aucune influence.

Pédiatrie : Le prucalopride n'est pas recommandé chez les enfants en raison de la caractérisation incomplète de sa pharmacologie clinique et des risques liés à l'innocuité, y compris un risque possible d'arythmie cardiaque.

Gériatrie : L'administration une fois par jour d'un comprimé oral de 1 mg de prucalopride durant 7 jours consécutifs a produit une C_{max} (36,5 %) et une $ASC_{0-24 h}$ (40 %) accrues, de même qu'une $Cl_{rén}$ (20 %) réduite chez les patients âgés par rapport aux jeunes adultes ($n = 12/\text{groupe}$). L'augmentation de la concentration plasmatique du prucalopride est due à une réduction de la fonction rénale associée au vieillissement, car le prucalopride est principalement excrété par les reins par l'intermédiaire de la filtration glomérulaire et des processus de sécrétion tubulaire.

Insuffisance hépatique : L'élimination par d'autres voies que la voie rénale représente jusqu'à environ 35 % de l'élimination totale et, d'après les données disponibles, il est peu probable que l'insuffisance hépatique influe sur la pharmacocinétique du prucalopride dans une mesure cliniquement significative (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'effet d'une insuffisance hépatique modérée ou grave sur la pharmacocinétique du prucalopride, comparativement aux valeurs notées chez les sujets en bonne santé, a été évalué dans le cadre d'une étude pharmacocinétique (8 patients par groupe, âgés de 18 à 70 ans). Les personnes présentant une insuffisance hépatique ont reçu une seule dose orale de prucalopride à 2 mg.

Lors de cette étude, la C_{max} et l' ASC du prucalopride étaient en moyenne de 10 % à 20 % plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave que chez les sujets en bonne santé (voir le Tableau 3 ci-dessous).

La hausse de la C_{max} et de l' ASC observée dans cette étude n'était pas cliniquement pertinente.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave et les sujets en bonne santé (N = 24 sujets)

	T_{max}* (h)	C_{max} (ng/ml)	ASC_∞ (ng•h/ml)	T_{1/2} terminal e (h)	Cl/F (l/h)
Sujets en santé	2,00 ± (1,00-4,00)	3,77 ± 0,91	96,2 ± 25,5	27,4 ± 5,56	22,0 ± 5,29
Insuffisance hépatique modérée	2,00 ± (1,00-3,00)	4,17 ± 0,75	115 ± 36,5	29,8 ± 10,3	19,0 ± 5,61
Insuffisance hépatique grave	1,50 ± (0,50-3,00)	4,43 ± 1,56	111 ± 42,2	27,4 ± 8,96	20,5 ± 7,95

* Les valeurs illustrées ci-dessus représentent les valeurs moyennes (écart-type), sauf dans le cas du T_{max}, pour lequel les valeurs médianes (étendue des valeurs) sont indiquées.

Insuffisance rénale : Comparativement aux sujets dont la fonction rénale est normale, les concentrations plasmatiques de prucalopride après l'administration d'une dose unique de 2 mg ont été en moyenne 25 % et 51 % supérieures chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCR de 50 à 79 ml/min) et modérée (ClCR de 25 à 49 ml/min), respectivement. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (ClCR ≤ 24 ml/min), les concentrations plasmatiques ont été 2,3 fois supérieures à celles observées chez les sujets en bonne santé. La demi-vie terminale est passée de 30 heures (fonction rénale normale) à 34 heures (insuffisance légère), à 43 heures (insuffisance modérée) et à 47 heures (insuffisance grave), respectivement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Électrocardiographie : Dans le cadre d'une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par témoin actif, avec groupes parallèles, menée auprès de volontaires en bonne santé (n = 60/groupe de traitement), les sujets ont reçu une seule dose de 2 mg de prucalopride des jours 1 à 5, leur dose ayant été augmentée de 2 mg par jour à 10 mg au jour 9, cette dernière dose étant administrée des jours 10 à 13. Les données électrocardiographiques ont été recueillies aux jours 5 et 13.

Durant le traitement avec la dose de 2 mg, au jour 5, la fréquence cardiaque avait augmenté de manière significative lors de 9 moments de mesure sur 12, la différence maximale par rapport à la moyenne avec le placebo étant de 5,4 bpm (IC à 90 % : 3,0 à 7,8) 8 heures après l'administration. Durant le traitement avec la dose de 10 mg, au jour 13, la fréquence cardiaque avait augmenté de manière statistiquement significative entre 0 h et 12 h, inclusivement, la différence maximale par rapport à la moyenne avec le placebo étant de 6,4 bpm (IC à 90 % : 4,3 à 8,5) 6 heures après l'administration.

Le prucalopride a entraîné une réduction significative de l'intervalle PR à tous les moments de mesure aux jours 5 et 13. Au jour 5, durant le traitement avec la dose de 2 mg, la plus importante réduction a été une moyenne de - 11,9 ms (IC à 90 % : - 14,5 à - 9,3) 3,5 heures après l'administration, alors que durant le traitement avec la dose de 10 mg de prucalopride au jour 10,

la plus importante réduction a été une moyenne de - 10,6 ms (IC à 90 % : - 13,6 à - 7,7) 2 heures après l'administration (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

Aucun signe d'effets du traitement sur l'intervalle QTc ou la durée du complexe QRS n'a été observé dans le cadre de cette étude.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

APO-PRUCALOPRIDE (succinate de prucalopride) doit être gardé hors de la portée des enfants. Conserver à une température comprise entre 15 °C à 30 °C. Protéger de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Conserver dans la plaquette alvéolée d'origine pour protéger de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-PRUCALOPRIDE est offert en comprimés pelliculés renfermant 1 ou 2 mg de prucalopride (sous forme de succinate de prucalopride). Les deux teneurs de comprimés pelliculés d'APO-PRUCALOPRIDE sont offertes en bouteilles de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 28 comprimés :

- 1 mg – comprimés pelliculés ronds, biconvexes, blancs à blanc cassé, portant la mention « APO » d'un côté et « P1 » de l'autre.
- 2 mg – comprimés pelliculés ronds, biconvexes, roses, portant la mention « APO » d'un côté et « P2 » de l'autre.

Composition

Les comprimés d'APO-PRUCALOPRIDE renferment les ingrédients inactifs suivants :

Comprimés à 1 mg

Noyau : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium

Enrobage : citrate d'éthyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose.

Comprimés à 2 mg

Noyau : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium

Enrobage : citrate d'éthyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Prucalopride

Nom chimique : 4-amino-5-chloro-2,3-dihydro-N-[1-(3-méthoxypropyl)-4-pipéridinyl]-7-benzofurancarboxamide butanédioate (1:1)

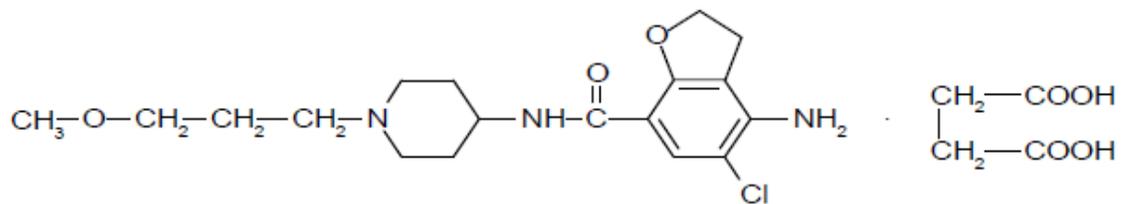
Succinate de prucalopride

Butanedioate de prucalopride

Formule moléculaire : $C_{18}H_{26}ClN_3O_3 \cdot C_4H_6O_4$

Masse moléculaire : 485,96 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le succinate de prucalopride est une poudre blanche à blanc cassé dont le point de fusion est d'environ 198 °C. Le succinate de prucalopride est soluble dans le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et le N,N-diméthylacétamide, et modérément soluble dans le méthanol. Il est librement soluble dans les milieux aqueux acides. Toutefois, sa solubilité diminue à mesure que le pH augmente. Le pK_a de la fraction pipéridine du succinate de prucalopride est de 8,5 à une température de 20 °C. Le pK_a de la fraction aminée du succinate de prucalopride est inférieur à 3 à une température de 20 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Données de biodisponibilité comparative

APO-PRUCALOPRIDE en comprimés à 1 mg et 2 mg a rempli les critères de dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques, comparativement au produit de référence canadien, soit RESOTRAN® (prucalopride sous forme de succinate de prucalopride) en comprimés à 1 mg et 2 mg (Janssen Inc.).

Données démographiques et méthodologie des essais

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients ayant pris part aux principales études cliniques sur le prucalopride dans le traitement de la constipation chronique

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre) TPT*	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
PRU-INT-6	Étude à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par placebo	Administration par voie orale de comprimés de prucalopride de 2 et 4 mg pendant une phase de traitement de 12 semaines	n = 716 (238 sujets dans le groupe 2 mg; 238 sujets dans le groupe 4 mg; 240 sujets dans le groupe placebo)	43,9 ans (17-89 ans)	650 F 66 H
PRU-USA-11	Étude à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par placebo	Administration par voie orale de comprimés de prucalopride de 2 et 4 mg pendant une phase de traitement de 12 semaines	n = 620 (207 sujets dans le groupe 2 mg; 204 sujets dans le groupe 4 mg; 209 sujets dans le groupe placebo)	48,3 ans (18-85 ans)	545 F 75 H
PRU-USA-13	Étude à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par placebo	Administration par voie orale de comprimés de prucalopride de 2 et 4 mg pendant une phase de traitement de 12 semaines	n = 641 (214 sujets dans le groupe 2 mg; 215 sujets dans le groupe 4 mg; 212 sujets dans le groupe placebo)	47,9 ans (18-95 ans)	555 F 86 H
PRU-INT-12	Étude à double insu, avec groupes parallèles, contrôlée par placebo, menée chez des patients âgés	Administration par voie orale de comprimés de prucalopride de 1, 2 et 4 mg pendant une phase de traitement de 4 semaines	n = 303 (76 sujets dans le groupe 1 mg; 75 sujets dans le groupe 2 mg; 80 sujets dans le groupe 4 mg; 72 sujets dans le groupe placebo)	76,4 ans (64-95 ans)	211 F 92 H

* TPT : patients répartis aléatoirement qui ont reçu le traitement : « Tous les patients traités ».

Études de base

PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13

L'efficacité du prucalopride a été établie dans trois études multicentriques randomisées, à double insu, contrôlées par placebo de 12 semaines, menées chez des patients présentant une constipation idiopathique chronique (n = 1 279 recevant du prucalopride; 1 124 femmes, 155 hommes [population en intention de traiter]). L'âge moyen dans les études groupées était de 46,9 ans (tranche d'âge de 17 à 95 ans). La majorité des patients était de race blanche (89,8 %).

Les doses de prucalopride étudiées dans chacune de ces trois études comprenaient celles de 2 mg et de 4 mg une fois par jour. Les patients inclus dans l'étude présentaient une constipation chronique en moyenne depuis 20 ans (de 0,3 à 83 ans). Les principaux problèmes signalés étaient des défécations rares (environ 29 %), les ballonnements abdominaux (25 %), la douleur abdominale (15 %) et la sensation d'évacuation incomplète (14 %), ainsi que la défécation laborieuse (11 %) et les selles dures (6 %). Plus de la moitié des patients suivaient un régime amaigrissant ou prenaient des agents augmentant le volume du bol fécal (non définis comme des laxatifs dans le protocole, bien qu'on les classe comme tels dans différents manuels), et environ 85 % des patients avaient utilisé des laxatifs en raison de leurs problèmes au cours des 6 mois précédant l'étude. Plus de 80 % des patients qui utilisaient des laxatifs ou des agents augmentant le volume du bol fécal estimaient que l'effet thérapeutique de ces traitements antérieurs était inadéquat.

Les patients étaient inclus dans l'étude s'ils avaient ≤ 2 selles spontanées complètes par semaine et s'ils présentaient un ou plusieurs des symptômes suivants pendant au moins 6 mois avant l'étude : selles très dures au moins une fois sur quatre, sensation d'évacuation incomplète lors d'au moins une défécation sur quatre ou défécation laborieuse au moins une fois sur quatre. La constipation n'était pas provoquée par des causes secondaires.

Les patients étaient exclus dans les circonstances suivantes :

- a. Les sujets présentant des causes secondaires de constipation chronique, y compris des troubles endocriniens, métaboliques, neurologiques qui n'étaient pas maîtrisés de manière adéquate par un traitement médical, sauf le diabète insulino-dépendant, le mégacôlon/le mégarectum ou une pseudo-obstruction et les troubles organiques connus ou soupçonnés du gros intestin (c.-à-d. obstruction, carcinome, maladie intestinale inflammatoire).
- b. Polypes coliques non traités qu'on observe à la coloscopie au moment de la sélection.
- c. Présence d'une maladie cardiovasculaire, hépatique ou pulmonaire, ou de troubles neurologiques ou psychiatriques, d'intensité grave et non maîtrisés sur le plan clinique (y compris une dépendance active à l'alcool ou aux drogues), cancer ou sida, et autres troubles gastro-intestinaux ou endocriniens.
- d. Insuffisance rénale, c.-à-d. taux sérique de créatinine > 2 mg/dl (> 180 μ mol/l) ou clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min.
- e. Anomalies cliniquement significatives des résultats d'hématologie, d'analyse d'urine ou des paramètres biochimiques.

Résultats d'étude

Critère d'évaluation principal

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion (%) de patients ayant obtenu une normalisation du transit intestinal, c.-à-d. une moyenne d'au moins trois évacuations intestinales spontanées complètes par semaine pendant les périodes de traitement de 4 et de 12 semaines. Les

évacuations intestinales spontanées complètes sont définies comme des évacuations intestinales spontanées (c'est-à-dire 24 heures sans recours aux laxatifs ni à d'autres aides) qui laissent une sensation d'évacuation complète.

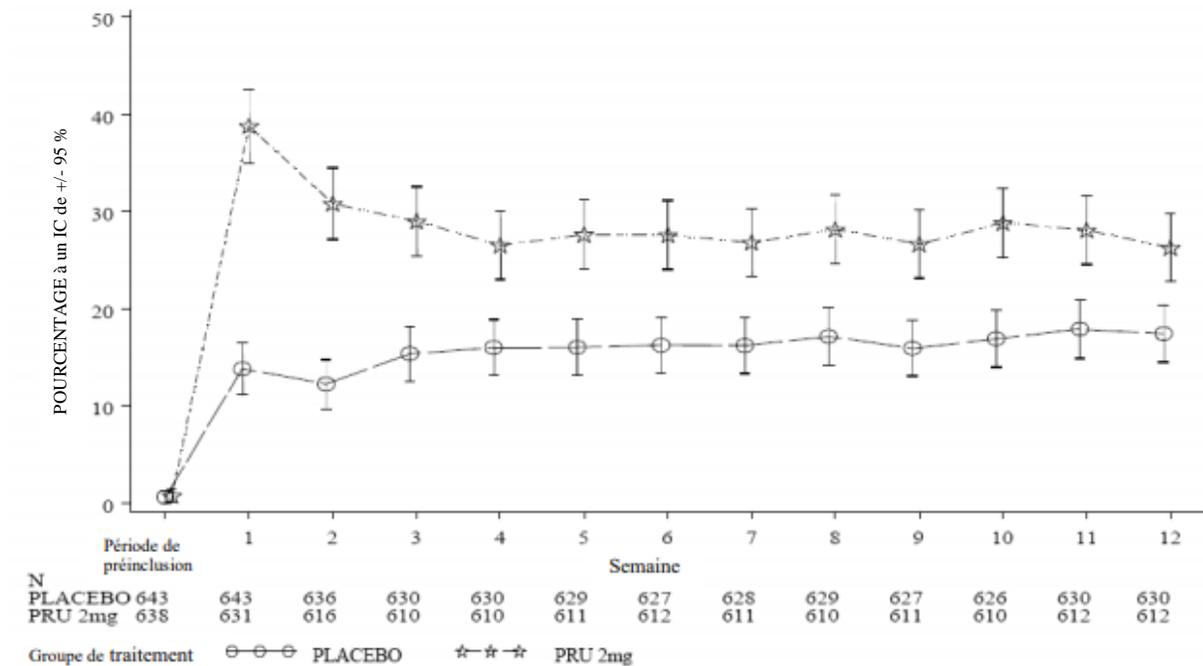
Les deux doses étaient statistiquement supérieures ($p < 0,001$) au placebo pour ce qui est du principal critère d'évaluation dans chacune des trois études, sans aucun bienfait ajouté pour la dose de 4 mg par rapport à celle de 2 mg. La proportion de patients ayant reçu la dose recommandée de 2 mg de prucalopride et ayant atteint une moyenne d'au moins 3 évacuations intestinales spontanées complètes était de 27,8 % (semaines 1-4) et de 23,6 % (semaines 1-12) par rapport à 10,5 % (semaines 1-4) et à 11,3 % (semaines 1-12) des patients ayant reçu le placebo (Tableau 5, Figure 1).

Tableau 5 : Nombre (%) de patients ayant ≥ 3 évacuations intestinales spontanées complètes par semaine – données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT

Point de référence temporel	Placebo n = 645		PRU à 2 mg n = 640		Différence (%) (IC à 95 %) [PRU à 2 mg – Placebo]
	N	n (%)	N	n (%)	
Période de préinclusion	643	4 (0,6)	638	5 (0,8)	
Semaines 1-12	645	73 (11,3)	640	151 (23,6)	12,3 (8,2, 16,4)*
Semaines 1-4	645	68 (10,5)	640	178 (27,8)	17,3 (13,1, 21,5)*
Semaines 5-8	628	83 (13,2)	612	147 (24,0)	10,8 (6,5, 15,1)*
Semaines 9 à 12	630	89 (14,1)	612	154 (25,2)	11,0 (6,7, 15,4)*

* $p < 0,001$ (comparaison avec le placebo).

Figure 1 : Proportion de patients ayant eu ≥ 3 évacuations intestinales spontanées complètes par semaine sur 12 semaines (données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT)



Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de patients présentant une augmentation moyenne ≥ 1 évacuation intestinale spontanée complète par semaine, le nombre moyen d'évacuations intestinales spontanées complètes et d'évacuations intestinales spontanées par semaine, les symptômes de la constipation, le délai avant la première selle et la satisfaction des patients.

Une amélioration cliniquement significative d'au moins 1 évacuation intestinale spontanée complète par semaine, soit le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité le plus important, a été obtenue chez 48,1 % (semaine 4) et 43,1 % (semaine 12) des patients traités par le prucalopride à 2 mg par rapport à 23,4 % (semaine 4) et à 24,6 % (semaine 12) des patients ayant reçu le placebo (Tableau 6).

Tableau 6 : Nombre (%) de patients ayant obtenu une augmentation du nombre hebdomadaire d'évacuations intestinales spontanées complètes d'au moins 1 selle (données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT)

Calendrier d'observation	Placebo	PRU à 2,0 mg	Valeur p PRU à 2,0 mg p/r au placebo ^a
Semaines 1-4	148/632 23,4 %	295/613 48,1 %	< 0,001 (PRU-INT-6) ≤ 0,001 (PRU-USA-11) ≤ 0,001 (PRU-USA-13)
Semaines 1-12	155/630 24,6 %	264/612 43,1 %	0,002 (PRU-INT-6) ≤ 0,001 (PRU-USA-11) ≤ 0,01 (PRU-USA-13)

^a Les valeurs p sont tirées des études de base individuelles de phase III.

Le traitement par le prucalopride a permis une augmentation significative de la fréquence moyenne des évacuations intestinales (complètes) spontanées par semaine, par rapport au placebo (Tableau 7). Malgré une variation moyenne par rapport au départ inférieure à 3 évacuations intestinales spontanées complètes par semaine, indiquant que la majorité des patients n'obtenaient pas un état de non-constipation, environ le quart des patients traités par le prucalopride ont obtenu une normalisation du transit intestinal (≥ 3 évacuations intestinales spontanées complètes par semaine) (Tableau 5).

Tableau 7 : Nombre moyen d'évacuations intestinales (complètes) spontanées – données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT

Interval le de temps	Placebo			PRU à 2 mg				PRU à 4 mg			
	N	Moye n-ne	Variation moyenne ^a	N	Moy en-ne	Variation moyenne ^a	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^b	N	Moye n-ne	Variation moyenne ^a	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^b
Début	643	0,4		638	0,4			639	0,5		
Semaines 1-12	630	1,1	0,7	612	1,9	1,5	0,8 (0,56, 1,07)	593	2,1	1,6	0,9 (0,62, 1,13)
Semaines 1-4	632	1,0	0,6	613	2,1	1,7	1,1 (0,81, 1,37)	596	2,4	1,9	1,3 (0,98, 1,55)

Nombre moyen d'évacuations intestinales spontanées complètes par semaine

Début	643	0,4		638	0,4			639	0,5		
Semaines 1-12	630	1,1	0,7	612	1,9	1,5	0,8 (0,56, 1,07)	593	2,1	1,6	0,9 (0,62, 1,13)
Semaines 1-4	632	1,0	0,6	613	2,1	1,7	1,1 (0,81, 1,37)	596	2,4	1,9	1,3 (0,98, 1,55)

Nombre moyen d'évacuations intestinales spontanées par semaine

Début	643	3,3		638	3,7			639	3,5		
-------	-----	-----	--	-----	-----	--	--	-----	-----	--	--

Interval le de temps	Placebo			PRU à 2 mg				PRU à 4 mg			
	N	Moye n- ne	Variation moyenne ^a	N	Moy en- ne	Variation moyenne ^a	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^b	N	Moye n- ne	Variation moyenne ^a	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^b
Semaines 1-12	630	4,2	0,9	612	6,3	2,6	1,8 (1,38, 2,20)	593	6,3	2,8	2,1 (1,66, 2,48)
Semaines 1-4	632	4,4	1,1	613	7,2	3,5	2,5 (2,04, 2,96)	596	7,4	3,9	2,9 (2,43, 3,36)

^a La variation moyenne reflète la variation moyenne des valeurs par rapport à la période de préinclusion.

^b La différence quant aux variations de la moyenne des moindres carrés par rapport à la période de préinclusion a été établie en fonction du modèle ANCOVA, le traitement et l'essai étant des facteurs et la valeur initiale étant une covariable.

Les patients ont continué à utiliser des laxatifs durant le traitement (Tableau 8). Toutefois, le nombre moyen de comprimés de bisacodyl utilisés par semaine a diminué par rapport à la période de préinclusion au cours de la période de traitement de 12 semaines et est passé d'environ 2 à 1 comprimé par semaine dans les groupes recevant le prucalopride, alors qu'on n'a observé aucune réduction dans le groupe placebo.

Tableau 8 : Patients utilisant des laxatifs durant la période de préinclusion et les semaines 1-12 (données groupées d'études de base) – Population en intention de traiter

	Placebo N = 645 n (%)	PRU à 2 mg N = 640 n (%)	PRU à 4 mg N = 639 n (%)
Utilisation du bisacodyl*			
Période de préinclusion	434 (67)	429 (67)	421 (66)
Semaines 1-12	444 (69)	390 (61)	359 (56)
Lavements*			
Période de préinclusion	57 (9)	53 (8)	57 (9)
Semaines 1-12	87 (14)	50 (8)	56 (9)
Autres laxatifs**			
Période de préinclusion	67 (10)	56 (9)	69 (11)
Semaines 1-12	50 (8)	46 (7)	45 (7)

* Selon le journal sur les médicaments de secours; ** Selon le cahier d'observations, en tant que médicament concomitant

Symptômes liés aux évacuations intestinales (selon les journaux)

- consistance de chacune des selles (liquides, molles, normales, dures, très dures [petites boulettes])
- degré d'effort nécessaire pour la défécation (aucun effort, léger effort, effort modéré, effort important, effort très important)
- sensation d'évacuation (défécation) incomplète après une selle (oui/non)

Tableau 9 : Symptômes liés aux évacuations intestinales – comparaison entre les groupes – données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT

Intervalle de temps	Placebo			PRU à 2 mg				PRU à 4 mg			
	N	Moyenne	Variation moyenne	N	Moyenne	Variation moyenne	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^b	N	Moyenne	Variation moyenne	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^b
% des selles spontanées d'une consistance normale											
Période de préinclusion	564	23,5		553	25,2			582	27,7		
Semaines 1-12	606	39,1	16,2	607	46,6	21,2	6,2 (2,95, 9,37)	588	48,8	21,1	8 (4,83, 11,23)
Semaines 1-4	585	38,1	14,6	600	42,5	16,9	3,6 (0,24, 6,94)	590	45,9	18,4	6,8 (3,48, 10,14)
% des selles spontanées d'une consistance dure/très dure											
Période de préinclusion	564	57,8		553	54,9			582	53,5		
Semaines 1-12	606	43,9	- 13,5	607	30,5	- 24,4	- 12,6 (- 15,83, - 9,3)	588	29,1	- 23,7	- 13,1 (- 16,34, - 9,85)
Semaines 1-4	585	46,3	- 11,3	600	29,7	- 25,2	- 15,8 (- 19,32, - 12,32)	590	27,7	- 25,3	- 17 (- 20,47, - 13,53)
% des selles spontanées sans défécation laborieuse											
Période de préinclusion	563	10,8		553	12,8			583	13,8		
Semaines 1-12	606	13,9	2	607	18,7	6,4	5,1 (2,33, 7,82)	588	20,2	5,9	5,3 (2,59, 8,05)
Semaines 1-4	585	11,8	0,6	600	20,2	8,4	8,6 (5,73, 11,45)	590	22,6	8,5	9,6 (6,77, 12,44)
% des selles spontanées avec effort important/très important											
Période de préinclusion	563	42,1		553	40			583	38		
Semaines 1-12	606	31,1	- 10,7	607	23,1	- 17,9	- 8,1 (- 11,21, - 5,03)	588	21,9	- 15,9	- 8 (- 11,1, - 4,95)
Semaines 1-4	585	32,7	- 8,9	600	21,8	- 19,1	- 11,1 (- 14,26, - 7,89)	590	20,7	- 17,3	- 10,9 (- 14,05, - 7,72)

% des selles spontanées s'accompagnant d'une sensation d'évacuation complète											
Période de préinclusion	564	14,4		553	13,3			582	18,3		
Semaines 1-12	606	25	11,1	607	29	16,9	4,9 (1,58, 8,29)	587	33,4	16,1	6,7 (3,35, 10,03)
Semaines 1-4	585	22,7	8,6	600	28,2	16,3	6,9 (3,5, 10,24)	590	32,4	15,5	8,7 (5,4, 12,09)

^a La variation moyenne reflète la variation moyenne des valeurs de la période de préinclusion.

^b La différence quant aux variations de la moyenne des moindres carrés par rapport à la période de préinclusion a été établie en fonction du modèle ANCOVA, le traitement et l'essai étant des facteurs et la valeur initiale étant une covariable.

La plupart des caractéristiques du pourcentage des selles spontanées se sont légèrement améliorées (< 10 %) avec le médicament par rapport au placebo, mais la tendance des variations favorise la principale variable d'efficacité.

Le délai avant la première évacuation intestinale spontanée complète et la première évacuation intestinale spontanée après la prise de la première dose le jour 1 et le jour 29 a été significativement plus court d'un point de vue statistique dans les groupes traités par le prucalopride (Tableau 10).

Tableau 10 : Délai avant la première selle (complète) spontanée après la dose du jour 1 – données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT

	Placebo n = 645	PRU à 2 mg n = 640	PRU à 4 mg n = 639
	Médiane (hh:mm) (fourchette)	Médiane (hh:mm) (fourchette)	Médiane (hh:mm) (fourchette)
Délai avant la première évacuation intestinale complète spontanée	375:00 (85:37; -)	56:10 (4:15; 651:00)*	38:14 (2:55; 513:00)*
Délai avant la première évacuation intestinale spontanée	26:30 (4:43; 98:00)	2:30 (1:05; 13:15)*	1:50 (1:00; 7:02)*

Fourchette : intervalle de 25 à 75 %

* p < 0,001 p/r au placebo

Dans les trois études, le traitement par le prucalopride s'est traduit par de petites améliorations du score de l'évaluation des symptômes de constipation par le patient (*Patient Assessment of Constipation Symptoms* [PAC-SYM]), un ensemble validé de paramètres d'évaluation des symptômes spécifiques de la maladie, y compris des symptômes abdominaux, rectaux et d'autres liés aux selles, déterminés aux semaines 4 et 12. L'évaluation au moyen du

questionnaire PAC-SYM s'est effectuée à l'aide d'une échelle de 5 points, où 0 = absents et 4 = très graves.

Tableau 11 : Score global et score des sous-échelles des symptômes du questionnaire PAC-SYM – données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT

Interval le de temps	Placebo			PRU à 2 mg				PRU à 4 mg			
	N	Moy- - enne	Variati on moyenn e ^b	N	Moy- - enne	Variatio n moyenn e ^b	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^c	N	Moy- - enne	Variatio n moyenn e ^b	Différence quant à la variation de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (IC à 95 %) ^c
Score global à l'échelle PAC-SYM											
Début	641	2,0		639	2,0			636	1,9		
Semaine 12 ^a	641	1,6	- 0,4	627	1,4	- 0,7	- 0,3 (- 0,34, - 0,17)	620	1,3	- 0,6	- 0,3 (- 0,36, - 0,19)
Semaine 4 ^a	641	1,7	- 0,3	626	1,4	- 0,6	- 0,3 (- 0,37, - 0,21)	620	1,3	- 0,6	- 0,3 (- 0,41, - 0,25)
Symptômes d'évacuation PAC-SYM											
Début	640	2,5		638	2,5			636	2,4		
Semaine 12 ^a	641	2,1	- 0,4	627	1,8	- 0,7	- 0,3 (- 0,4, - 0,18)	620	1,7	- 0,7	- 0,3 (- 0,41, - 0,19)
Semaine 4 ^a	641	2,1	- 0,4	626	1,8	- 0,7	- 0,4 (- 0,46, - 0,25)	620	1,7	- 0,7	- 0,4 (- 0,47, - 0,26)
Symptômes abdominaux PAC-SYM											
Début	641	2,0		638	2,1			636	1,9		
Semaine 12 ^a	641	1,6	- 0,4	627	1,4	- 0,7	- 0,3 (- 0,4, - 0,18)	620	1,2	- 0,7	- 0,3 (- 0,45, - 0,23)
Semaine 4 ^a	641	1,7	- 0,4	626	1,4	- 0,7	- 0,3 (- 0,43, - 0,24)	620	1,2	- 0,7	- 0,4 (- 0,51, - 0,31)
Symptômes rectaux PAC-SYM											
Début	639	1,1		637	1,2			636	1,1		
Semaine 12 ^a	640	0,8	- 0,3	627	0,7	- 0,5	- 0,1 (- 0,23, - 0,05)	620	0,7	- 0,4	- 0,1 (- 0,24, - 0,06)
Semaine 4 ^a	640	0,8	- 0,3	626	0,8	- 0,4	- 0,1 (- 0,19, - 0,01)	620	0,6	- 0,4	- 0,2 (- 0,26, - 0,09)

^a Données à la fin.

^b La variation moyenne reflète la variation moyenne des valeurs initiales.

^c La différence quant aux variations de la moyenne des moindres carrés par rapport à la période de préinclusion a été établie en fonction du modèle ANCOVA, le traitement et l'essai étant des facteurs et la valeur initiale étant une covariable.

L'évaluation au moyen du questionnaire PAC-SYM s'effectue à l'aide d'une échelle de 5 points, où 0 = absents et 4 = très graves. Les scores plus faibles indiquent une amélioration.

Dans les trois études, un bienfait significatif au regard de plusieurs paramètres d'évaluation de la qualité de vie (PAC-QOL), comme le degré de satisfaction à l'égard du traitement et des habitudes d'évacuation intestinale, la gêne physique et psychosociale ainsi que les inquiétudes et les préoccupations, a également été observé lors des évaluations des semaines 4 et 12 durant les visites de l'étude. Le Tableau 12 fournit un aperçu des données PAC-SYM et PAC-QOL.

Tableau 12 : Aperçu des données PAC-SYM et PAC-QOL pour la période de traitement de 12 semaines (données groupées des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, population en ITT)

	Placebo n = 645	PRU à 2 mg n = 640
Score global à l'échelle PAC-SYM :		
Pourcentage de patients présentant ≥ 1 amélioration	21,5 %	33,2 %*
Score des symptômes d'évacuation PAC-SYM :		
Pourcentage de patients présentant ≥ 1 amélioration	29,4 %	40,8 %*
Score des symptômes abdominaux PAC-SYM :		
Pourcentage de patients présentant ≥ 1 amélioration	27,9 %	42,2 %*
Score des symptômes rectaux PAC-SYM :		
Pourcentage de patients présentant ≥ 1 amélioration	21,6 %	30,4 %*
Score global PAC-QOL :		
Pourcentage de patients présentant ≥ 1 amélioration	18,6 %	36,5 %*
Score d'évaluation de la satisfaction PAC-QOL :		
Pourcentage de patients présentant ≥ 1 amélioration	22,2 %	44,0 %*
Pourcentage de patients dont les symptômes étaient légers ou absents	21,8 %	36,7 %*
Pourcentage de patients dont le traitement était extrêmement ou plutôt efficace	17,8 %	35,3 %*

* $p < 0,001$ p/r au placebo

Études chez les personnes âgées

Dans le cadre de l'étude PRU-INT-12, une étude de phase III à double insu, contrôlée par placebo menée auprès de personnes âgées (≥ 65 ans), 305 patients âgés ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du prucalopride à 1 mg, 2 mg ou 4 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Dans le cas du principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, le nombre de patients ayant ≥ 3 évacuations intestinales spontanées complètes par semaine, une proportion plus élevée de patients ont eu ≥ 3 évacuations intestinales spontanées complètes par semaine dans les trois groupes traités par le prucalopride comparativement au placebo : 39,5 % dans le groupe traité par le prucalopride à 1 mg, 32 % dans le groupe traité par le prucalopride à 2 mg et 31,6 % dans le groupe traité par le prucalopride à 4 mg p/r à 20 % dans le groupe placebo. Dans le cas du paramètre secondaire d'évaluation de l'efficacité (la proportion de patients ayant eu une augmentation du nombre d'évacuations intestinales spontanées complètes par semaine ≥ 1), des proportions significativement supérieures de patients ont connu une telle augmentation par rapport à la période de préinclusion : 61,1 % dans le groupe traité par le prucalopride à 1 mg, 56,9 % dans le groupe traité par le prucalopride à 2 mg, 50,7 % dans le groupe traité par le prucalopride à 4 mg par rapport à 33,8 % dans le groupe ayant reçu un placebo ($p \leq 0,05$). D'autres critères d'évaluation secondaires tendent à favoriser la principale variable d'efficacité (Tableau 13).

D'une manière générale, les résultats indiquent que les trois doses ont été plus efficaces que le placebo, mais aucun avantage n'a été associé à la prise d'une dose supérieure à 1 mg.

Tableau 13 : Résultats de critères d'évaluation de l'efficacité provenant de l'étude PRU-INT-12 menée chez des patients âgés

Paramètre	Placebo n = 70	PRU à 1 mg n = 76	PRU à 2 mg n = 75	PRU à 4 mg n = 79
Nombre de patients ayant eu au moins 3 évacuations intestinales spontanées complètes par semaine, n/N (%)				
Semaines 1-4	14/70 (20,0)	30/76 (39,5)*	24/75 (32,0)	25/79 (31,6)
Nombre de patients dont le nombre moyen d'évacuations intestinales spontanées complètes par semaine était de ≥ 1 , n/N (%)				
Semaines 1-4	22/65 (33,8)	44/72 (61,1)*	41/72 (56,9)*	37/73 (50,7)*
Variation moyenne du score par rapport au départ du nombre d'évacuations intestinales spontanées complètes par semaine				
Semaines 1-4	0,6	1,9	1,7	1,8
Variation moyenne du score global des symptômes PAC-SYM par rapport au départ				
Semaine 4	- 0,23	- 0,53	- 0,37	- 0,55
Variation moyenne du score global des symptômes PAC-QOL par rapport au départ				
Semaine 4	- 0,20	- 0,53	- 0,30	- 0,38

* p < 0,05 p/r au placebo (test CMH avec procédure de comparaison multiple de Holm).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Études in vitro

Le prucalopride a facilité la libération des neurotransmetteurs lors d'une série d'études gastro-intestinales *in vitro* menées sur des échantillons de tissu isolés prélevés dans l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin (jusqu'au côlon distal) de souris, de rats, de cobayes, de chiens, de porcs et d'êtres humains. Selon l'emplacement du récepteur 5-HT₄, il s'agissait de l'acétylcholine présente dans les neurones myentériques (augmentation de l'amplitude des contractions), du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et de l'acétylcholine présente dans les neurones sensoriels intrinsèques (stimulation du péristaltisme) ou du monoxyde d'azote présent dans les nerfs myentériques (amélioration de la relaxation). Le prucalopride pourrait également agir sur les récepteurs 5-HT₄ situés directement à la surface des cellules musculaires lisses pour relâcher la couche de muscle lisse (réduction de la résistance à la propulsion aborale). Ces effets se sont traduits par une amélioration de la propulsion, comme l'ont montré les expériences *in vitro* sur l'expulsion des boulettes fécales du côlon de cobayes.

Les valeurs de CE₅₀ obtenues lors de ces tests gastro-intestinaux étaient faibles, dans la plage nanomolaire, pour toutes les espèces, y compris l'être humain (16 à 32 nM – tissu gastrique et colique chez l'être humain). Ces effets *in vitro* induits par le prucalopride ont été bloqués par un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₄, ce qui confirme que les effets du prucalopride sont probablement médiés par les récepteurs 5-HT₄.

Quatre métabolites du prucalopride observés chez le rat, le chien et l'être humain ont été testés pour établir et comparer les propriétés agonistes sur les récepteurs 5-HT₄ *in vitro*. Les quatre métabolites se sont comportés comme des agonistes des récepteurs 5-HT₄ et ont affiché une efficacité semblable à celle du prucalopride, mais à des puissances différentes. Le produit « 3-hydroxy » était pratiquement aussi puissant que le prucalopride. Les deux acides carboxyliques étaient tous les deux moins puissants que le prucalopride, tandis que le trans-N-oxyde était le moins puissant des agonistes des récepteurs 5-HT₄. L'affinité pour le récepteur 5-HT₄ humain d'autres métabolites a également été testée. Tous ces métabolites ont une affinité pour le récepteur, les valeurs K_i allant de 21 à 218 nM, soit des valeurs relativement supérieures à celle du prucalopride dans le même système de test (8,7 nM). Chez l'être humain, ces métabolites, dont l'affinité est inférieure à celle du prucalopride, sont formés uniquement dans une mesure très limitée (< 4 %), leur contribution à l'effet clinique du prucalopride devrait donc être limitée.

Études *in vivo*

Dans plusieurs études *in vivo* sur la motilité gastro-intestinale, il a été démontré que le prucalopride stimulait la motilité gastro-intestinale avec un effet prononcé sur le gros intestin. Chez des chiens conscients, il a induit une motilité accrue dans le côlon proximal et une motilité réduite dans le côlon distal, ce qui a facilité la propulsion du contenu luminal. De plus, il a induit des ondes de contraction favorisant la propulsion à partir du côlon proximal jusqu'aux sphincters anaux, c'est-à-dire l'équivalent chez le chien des mouvements de la masse colique chez l'être humain. Le prucalopride administré par voie orale s'est révélé efficace chez le chien à une dose aussi faible que 0,04 mg/kg. La confirmation de l'effet stimulateur sur le côlon a été obtenue dans le cadre d'une étude à double insu, contrôlée par placebo menée chez le chat dans laquelle le prucalopride a augmenté le nombre de défécations observé.

Des études menées chez le chien et le rat ont démontré que le prucalopride stimulait la motilité de l'estomac et de l'intestin grêle, et qu'il accélérât la vidange gastrique.

Comme dans les études *in vitro*, les effets *in vivo* sur le tractus gastro-intestinal observés chez toutes les espèces animales sont sensibles au blocage par un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₄, ce qui indique que le prucalopride exerce ses effets par une action sélective sur les récepteurs 5-HT₄. Chez le chien, l'efficacité après l'administration orale et intraveineuse (i.v.) a été similaire, ce qui illustre la grande biodisponibilité du prucalopride chez cette espèce.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacologie liée à l'innocuité

Le prucalopride n'a pas modifié le courant I_{Kr} dans les cellules HEK-293 transfectées avec le canal hERG ou dans les cellules COS-7 à une concentration allant jusqu'à 1 mcM (49 fois la concentration plasmatique thérapeutique). Les valeurs de CE₅₀ observées allaient de 4,1 à 22 mcM (ou 200 à 1 100 fois la concentration plasmatique thérapeutique). Le prucalopride n'a eu aucun effet sur la durée du potentiel d'action jusqu'à 1 mcM lors d'expériences utilisant divers tissus isolés, comme des fibres de Purkinje provenant de lapins et de chiens, un cœur de lapin et des muscles papillaires de cobayes. Lorsqu'on l'a étudiée *in vivo* chez diverses espèces animales, l'administration intraveineuse du prucalopride a causé des augmentations de la tension artérielle systolique et diastolique chez des chiens conscients et des cobayes anesthésiés. Cependant, on n'a observé aucun autre effet cardiovasculaire pertinent à des concentrations de prucalopride

comparables et supérieures aux concentrations plasmatiques atteintes après l'administration de doses thérapeutiques chez l'être humain (7,5 ng/ml).

Études *in vivo*

Les effets pharmacodynamiques associés à l'activité prokinétique gastro-intestinale du prucalopride ont été évalués chez des sujets en bonne santé et chez des sujets atteints de constipation chronique à des doses allant de 0,5 à 4 mg une fois par jour. Les effets sur le transit gastro-intestinal et le transit colique, la réponse du côlon à la prise de nourriture, la motilité colique et la manométrie anorectale ont été étudiés; les symptômes associés à la constipation chronique et aux habitudes d'élimination ont été consignés.

Des études pharmacodynamiques évaluant diverses mesures directes et indirectes de résultats tendent à indiquer que le prucalopride pourrait accélérer le transit colique. Dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, avec groupes parallèles, ainsi que lors d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, croisée avec inversion de traitement, menées auprès de patients atteints de constipation chronique, le prucalopride a été associé à une tendance non significative vers un transit accéléré dans l'estomac, le petit intestin et le côlon chez des patients atteints de constipation non associée à un trouble de l'évacuation rectale.

Étude approfondie sur l'intervalle QT

Une étude approfondie à double insu sur l'intervalle QT, soit M0001-C102, a été effectuée pour évaluer les effets de doses thérapeutiques (2 mg) et suprathérapeutiques (10 mg) de prucalopride sur l'intervalle QT. Cette étude n'a mis en évidence aucune différence significative entre le prucalopride et le placebo à l'une ou l'autre des doses, d'après les mesures de l'intervalle QT_c moyen (l'augmentation la plus importante de l'intervalle QT_c double delta moyen [correction en fonction du patient] était de 3,83 ms pour la dose de 2 mg et de 3,03 ms pour la dose de 10 mg) et l'analyse de cas aberrants. Ce constat vient confirmer les résultats de deux études antérieures contrôlées par placebo qui comprenaient des mesures de l'intervalle QT. Les trois études ont confirmé que l'incidence d'événements indésirables liés à l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires était faible et comparable à celle observée avec le placebo.

Pharmacocinétique chez l'être humain

Une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir des données d'études de phases I, II et III a démontré que la clairance plasmatique apparente du prucalopride était similaire chez les sujets en bonne santé et chez les sujets atteints de constipation chronique. En raison des données pharmacocinétiques limitées recueillies dans le cadre d'études auprès de patients présentant une constipation chronique, le modèle a inclus une erreur résiduelle de 39 % pour les données relatives aux patients. Toutefois, le processus d'élaboration du modèle et l'évaluation de celui-ci donnent à penser que le modèle pharmacocinétique peut décrire de manière suffisante les données pharmacocinétiques plasmatiques observées tant chez les sujets en bonne santé que chez les patients traités par le prucalopride. D'après cette analyse modélisée, la clairance apparente du prucalopride n'a pas été influencée par l'âge, le poids corporel ni l'IMC, le sexe ou la race mais, comme on s'y attendait, la clairance de la créatinine a exercé un effet significatif.

Un essai ouvert avec groupes parallèles mené auprès de sujets âgés en bonne santé (n = 12 [8 H/4 F]; âge médian de 71 ans [tranche d'âge de 65 à 81 ans]) et de sujets jeunes en bonne santé (n = 12 [8 H/4 F]; âge médian de 23 ans [tranche d'âge de 20 à 32 ans]) a indiqué que

l'administration orale quotidienne d'un comprimé de 1 mg de prucalopride durant 7 jours consécutifs a produit une C_{max} (36,5 %) et une $ASC_{0-24 h}$ (40 %) accrues, de même qu'une $Cl_{rén}$ (20 %) réduite chez les personnes âgées par rapport aux sujets jeunes. L'augmentation de la concentration plasmatique du prucalopride est due à une réduction de la fonction rénale associée au vieillissement, car le prucalopride est principalement excrété par les reins par l'intermédiaire de la filtration glomérulaire et des processus de sécrétion tubulaire. En raison des données limitées actuellement disponibles qui permettraient de montrer l'innocuité et l'efficacité d'une dose orale de 2 mg de prucalopride administrée à une population de personnes âgées et l'élévation des concentrations plasmatiques de prucalopride chez des personnes âgées par rapport aux sujets jeunes suivant l'administration orale de 1 mg de prucalopride, une réduction de la dose de prucalopride (p. ex., 1 mg) pourrait être recommandée chez des sujets âgés.

Un essai ouvert mené auprès de sujets atteints d'insuffisance rénale légère ($n = 8$ [6 H/2 F]; âge moyen de 62,6 ans [tranche d'âge de 46 à 74 ans]), modérée ($n = 7$ [5 H/2 F]; âge moyen de 62,7 ans [tranche d'âge de 43 à 69 ans]), ou grave ($n = 9$ [3 H/6 F]; âge moyen de 51,8 ans [tranche d'âge de 45 à 59 ans]) a indiqué qu'une seule dose orale administrée sous forme de capsule de 2 mg de prucalopride avait augmenté progressivement l' ASC_{∞} et la $t_{1/2}$ terminale en fonction du degré d'insuffisance rénale, par rapport aux sujets dont la fonction rénale est normale ($n = 10$ [5 H/5 F]; âge moyen de 59,4 ans [tranche d'âge de 52 à 68 ans]). L' ASC_{∞} a augmenté par un facteur de 1,25 (insuffisance rénale légère), de 1,5 (modérée) et de 2,3 (grave), alors que la $t_{1/2}$ terminale est passée de 30 heures (fonction rénale normale) à 34 heures (insuffisance rénale légère), à 43 heures (modérée) et à 47 heures (grave). Dans cette étude, on fait remarquer que la $t_{1/2}$ terminale signalée chez les sujets dont la fonction rénale est normale était supérieure (25 %) à celle observée dans la majorité des autres essais portant sur le prucalopride (30 heures p/r à 24 heures). Il n'y avait aucune différence marquée pour ce qui est des autres paramètres de l'absorption (c.-à-d. le T_{max} ou la C_{max}) associés au degré d'insuffisance rénale. Aucun événement indésirable n'a été classé dans la catégorie de la fréquence cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque. Aucun cas d'arythmie auriculaire ou ventriculaire, ni aucune variation des paramètres de l'électrocardiogramme considérée comme cliniquement significative n'ont été observés. Des fluctuations de la fréquence cardiaque, de l'intervalle PR et des données sur l'intervalle QT/QTc ont été observées, mais ces changements semblent refléter des effets aléatoires, car le degré d'insuffisance rénale ne permettait pas de prédire l'altération de l'intervalle QT/QTc. Aucune réduction de dose n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée, mais on recommande une dose de 1 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave. Aucune donnée n'est disponible chez les sujets en dialyse, mais il est probable que seules de petites quantités de prucalopride soient éliminées lors de la dialyse. Le prucalopride est contre-indiqué chez les sujets en dialyse.

Le prucalopride n'est pas recommandé chez les enfants en raison de la caractérisation incomplète de sa pharmacologie clinique et des risques liés à l'innocuité, y compris un risque possible d'arythmie cardiaque.

Un essai ouvert mené auprès de femmes allaitant leur bébé ($n = 8$; âge médian de 33 ans [tranche d'âge de 27 à 36 ans]) a indiqué que l'administration orale d'un comprimé de 2 mg (une fois par jour) de prucalopride durant 4 jours faisait passer ce médicament dans le lait maternel. Le rapport moyen (des données extrêmes) entre la concentration de prucalopride dans le lait maternel et celle

dans le plasma (selon l'ASC_{24 h}) était de 2,65 (2,31-3,33), mais la concentration de prucalopride dans le lait maternel (contrairement à celle dans le plasma) ne semblait pas atteindre les paramètres cinétiques à l'état d'équilibre au jour 4. À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'utiliser le prucalopride durant l'allaitement.

Les études menées chez des sujets en bonne santé n'ont mis en évidence aucun effet cliniquement significatif du prucalopride sur la pharmacocinétique de la warfarine (25 mg), de l'alcool (0,7 g/kg) ou de la paroxétine (10-20 mg/kg). Bien qu'aucun test n'ait été effectué de manière officielle, une étude sur les interactions médicamenteuses avec l'alcool tend à indiquer que cette substance n'influe probablement pas de façon cliniquement significative sur la pharmacocinétique du prucalopride. Une réduction de 10 % de la biodisponibilité de la digoxine (0,25 mg) associée à un traitement concomitant par le prucalopride (4 mg une fois par jour) a été observée.

Le probénécide (800 mg b.i.d) et la cimétidine (500 mg b.i.d), de puissants inhibiteurs du transport rénal des anions et des cations, respectivement, n'ont entraîné aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du prucalopride. Puisque les deux médicaments ont été étudiés à des doses relativement élevées, il est peu probable que l'excrétion rénale du prucalopride soit influencée par les autres médicaments dont l'action est similaire.

Les doses thérapeutiques d'érythromycine et de paroxétine n'ont exercé aucune influence sur la pharmacocinétique du prucalopride. L'administration concomitante de prucalopride a augmenté de 20 à 40 % la biodisponibilité de l'érythromycine (500 mg q.i.d.). Le mécanisme à l'origine de cette interaction érythromycine-prucalopride n'est pas bien compris, mais les données disponibles semblent indiquer qu'il résulte de la forte variabilité intrinsèque de la pharmacocinétique de l'érythromycine, et non d'un effet direct du prucalopride.

Le kétoconazole (200 mg b.i.d.), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) du prucalopride d'environ 40 %. Des interactions d'une ampleur similaire à celle des interactions observées avec le kétoconazole pourraient se manifester avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp, comme le vérapamil, la cyclosporine A et la quinidine.

TOXICOLOGIE

Le profil toxicologique du prucalopride oral a été évalué dans le cadre d'un programme exhaustif d'études comprenant des études à dose unique chez le rat et la souris, des études à doses répétées chez le rat et le chien, des études sur la fécondité et le développement pré- et post-natal chez le rat, des études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, des études *in vitro* et *in vivo* sur la mutagénicité, des études sur la carcinogénicité chez le rat, la souris et le souriceau, des études sur la toxicité chez des rats et des chiens juvéniles, des études sur la tolérance locale, des études sur les impuretés et les produits de dégradation et enfin, des études mécanistiques chez la souris et le rat.

L'administration par gavage d'une dose unique de prucalopride jusqu'à 320 mg/kg chez la souris mâle et jusqu'à 160 mg/kg chez la souris femelle n'a pas entraîné la mort. Chez le rat, la dose orale la plus forte évaluée, soit 640 mg/kg, n'a occasionné aucun décès chez les mâles, alors que la mortalité chez les femelles est survenue à 548 mg/kg, mais pas à 320 mg/kg. Une dose

intraveineuse unique de 40 mg/kg chez le rat et de 80 mg/kg chez la souris n'a eu aucun effet mortel.

Dans les études ayant évalué la toxicité orale de doses répétées (1, 6 et 12 mois [chiens seulement]), les doses de 5 et 10 mg/kg/jour se sont avérées les doses sans effet nocif observé chez le rat et le chien, respectivement. Les rapports d'exposition de l'ASC0-24 h aux doses sans effet nocif observé comparativement à l'être humain (dose de 2 mg par jour) ont été de 5 et de 12 chez les rats mâles et femelles, respectivement, et de 244 chez le chien. Chez le rat, une toxicité légère a été observée par l'augmentation du poids du foie et du cœur, sans corrélation microscopique notable, à l'exception d'une légère augmentation de l'infiltration focale de cellules inflammatoires chroniques dans le cœur des mâles à une dose de 80 mg/kg et de changements médiés par la prolactine et considérés comme attribuables à l'effet antagoniste du prucalopride sur les récepteurs dopaminergiques D2 situés dans l'hypophyse, à une dose ≥ 20 mg/kg. Cela consistait en la stimulation des glandes mammaires chez les femelles à une dose ≥ 20 mg/kg et chez les mâles à une dose de 80 mg/kg, ainsi que des organes génitaux femelles, ce qui indique une activité réduite du cycle œstral aux doses de 40 et 80 mg/kg. Voici d'autres changements anatomopathologiques : une augmentation du poids du thymus à une dose ≥ 20 mg/kg et une légère nécrose cellulaire individuelle ainsi qu'une phagocytose dans le thymus à une dose de 80 mg/kg observés dans le cadre d'une étude de 6 mois; une augmentation du poids des reins et du pancréas à une dose ≥ 40 mg/kg et du poids des glandes surrénales à une dose de 80 mg/kg sans corrélation microscopique; une augmentation du poids de la glande thyroïde à une dose ≥ 40 mg/kg observée dans le cadre d'une étude de 4 semaines et une légère augmentation de la hauteur épithéliale des cellules folliculaires de la thyroïde à une dose de 80 mg/kg observée dans le cadre d'une étude de 6 mois. Chez le chien, une toxicité a été observée aux doses de 20 et 30 mg/kg (effets sur le SNC, changements histologiques dans le foie et les organes génitaux femelles, de même qu'une létalité chez 3 chiens sur 8 à une dose de 30 mg/kg, où la marge d'exposition était 500 fois plus importante qu'avec la dose de 2 mg administrée à l'être humain).

Les études sur la génotoxicité ont mis en évidence un résultat positif léger, mais reproductible lors du test de mutation inverse *in vitro* d'Ames en utilisant la souche TA100 uniquement avec ou sans activation métabolique. Le prucalopride a également augmenté *in vitro* la synthèse d'ADN non programmée dans des hépatocytes de rats à des concentrations cytotoxiques ≥ 100 μ g/ml, mais pas à une dose ≤ 50 μ g/ml. La formation d'adduits à l'ADN est survenue dans le foie de souris et de rats (mais pas dans d'autres tissus) après l'administration orale de prucalopride, mais seulement dans des conditions non standard de tests, et les adduits ne contenaient pas de prucalopride ni aucun de ses métabolites connus; le lien avec le traitement n'est donc pas clair. Cependant, le prucalopride s'est révélé avoir des résultats négatifs dans la majorité des épreuves de toxicité génétique consistant en ce qui suit : la plupart des souches bactériennes utilisées dans le test d'Ames, la réparation infidèle dite « SOS », les cellules de lymphome murin, les lymphocytes de la circulation périphérique chez l'humain, le micronoyau murin *in vivo*, la synthèse d'ADN non programmée *in vivo* et les tests transgéniques *in vivo* Big Blue (qui évaluent la mutagénicité et la formation d'adduits dans le foie des rats). Une analyse SAR (*Structural Alert Relationship*) n'a mis en évidence aucun signe d'alerte de génotoxicité pour le prucalopride ou ses métabolites. Ainsi, du point de vue de l'importance des données, le potentiel génotoxique *in vivo* du prucalopride est considéré comme faible.

Les études sur la carcinogénicité du prucalopride ont mis en évidence une incidence accrue des tumeurs lors d'épreuves biologiques de 2 ans chez le rat et la souris, tandis qu'aucune

augmentation de l'incidence des tumeurs liées au médicament n'a été observée dans l'étude sur la carcinogénicité chez le souriceau. Voici en quoi consistaient les incidences accrues : adénocarcinomes de la glande mammaire chez les souris femelles à la dose élevée de 80 mg/kg et chez les rats mâles et femelles aux doses élevées de 80 et 40 mg/kg, respectivement. Une incidence accrue de ce qui suit a également été observée chez les rats : phéochromocytomes, adénomes des cellules des îlots pancréatiques et adénomes de l'hypophyse chez les mâles à une dose de 80 mg/kg, adénomes hépatocellulaires chez les mâles à une dose de 40 et de 80 mg/kg ainsi que chez les femelles à une dose de 40 mg/kg, adénomes des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles à une dose de 80 mg/kg ainsi que chez les femelles à une dose de 40 mg/kg. Selon une recommandation récente de l'ICH, des observations de tumorigénicité positives chez les rongeurs à des doses supérieures à celles produisant une exposition 25 fois plus importante que celle à laquelle on soumet les êtres humains ne seraient généralement pas considérées comme susceptibles de refléter un risque pertinent pour l'être humain. Les incidences accrues de tumeurs observées dans le cadre d'études portant sur la carcinogénicité du prucalopride sont toutes survenues à des marges d'exposition (ASC) supérieures à 60 fois la dose thérapeutique administrée à l'être humain (2 mg) et les marges sans effet étaient près d'un facteur de 25 ou supérieur à celui-ci, sauf dans le cas des tumeurs hépatiques chez les rats mâles recevant une dose moyenne, où la marge n'était que de 6 fois la dose humaine de 2 mg.

Le profil tumoral semblait rendre compte des réponses épigénétiques spécifiques aux rongeurs liées à une faible réponse pléiotropique médiée par le récepteur CAR dans le foie, notamment une augmentation du poids de l'organe et une induction des enzymes microsomales (rat) en regard des tumeurs hépatiques et thyroïdiennes, ainsi que la stimulation de la sécrétion de prolactine (rat et souris) dans le cas de tumeurs des glandes mammaires et de l'hypophyse. L'incidence accrue de tumeurs thyroïdiennes était probablement la conséquence de l'induction d'enzymes microsomales hépatiques résultant de l'augmentation du métabolisme et de l'excrétion de thyroxine ainsi que de la stimulation de la glande thyroïdienne. Les taux accrus de prolactine étaient probablement attribuables à l'effet antagoniste du prucalopride sur les récepteurs dopaminergiques D2 situés dans l'hypophyse. Il a été conclu que le risque tumorigène du prucalopride pour l'être humain est faible.

Des études de toxicologie reproductive orale chez les rats n'ont révélé aucun effet indésirable jusqu'à une dose de 20 mg/kg dans le cadre d'études de segment I et de segment III. Un intervalle accru précoïtal et une augmentation de la perte avant implantation à une dose de 80 mg/kg pourraient avoir été attribuables aux effets médiés par la prolactine maternelle dans le cadre de l'étude de segment I. Dans le cadre de l'étude de segment III, une légère diminution du poids de l'utérus gravide et une réduction marginale du nombre de corps jaunes ont été observées dans le groupe recevant la dose élevée de 80 mg/kg. Dans les études de segment II portant sur des doses orales chez le rat et le lapin, aucun effet tératogène ni aucun autre effet embryotoxique n'ont été observés jusqu'aux doses les plus élevées de 80 mg/kg, qui correspondent à un rapport d'exposition par rapport à l'être humain de 938 chez le rat (d'après la C_{max}, l'ASC n'étant pas disponible) et de 38 chez le lapin (d'après l'ASC_{0-24 h}). De plus, des études portant sur la toxicité menée chez des rats et des chiens nouveau-nés/juvéniles durant 1 semaine et 1 mois ont permis de révéler une dose sans effet nocif observé de 5 mg/kg chez le chien; toutefois, des effets, y compris une diminution du poids corporel, sont survenus à toutes les doses (5-80 mg/kg) de prucalopride ayant fait l'objet de tests.

Le Tableau 14 résume les marges d'exposition des espèces non cliniques par rapport à celles observées à la suite de l'administration d'une dose thérapeutique de 2 mg chez l'être humain relativement aux principales observations faites dans le cadre des études de base sur la toxicologie.

Tableau 14 : Résumé des marges d'exposition observées dans le cadre des études de base sur la toxicologie.

Nature de l'étude	Espèces et étude spécifique	Dose sans effet nocif observé (mg/kg)	Rapport de dose ^a	Rapport d'exposition ^a (ASC à moins d'une autre mention)
Dose unique (mortalité)	– souris	160 (F) – 320 (M)	4 000-8 000	S.O.
	– rats	320 (F) – 640 (M)	16 000	S.O.
Doses répétées	– rat de 6 mois	5	125	5 (M)-12(F)
	– chien de 12 mois	10	250	244
Reproduction/développement	– rat de segment I	20	500	~ 102 ^b
	– rat femelle de segment II	80	2 000	938 ^c
	– lapin femelle de segment II	80	2 000	38
	– rat femelle de segment III	20	500	~ 102 ^b
Nouveau-né/ juvénile	– rat de 4 semaines	< 5	S.O.	S.O.
	– chien de 4 semaines	5	125	~ 54 ^d
Génotoxicité (<i>in vivo</i>)	– micronoyau (souris)	640	16 000	S.O.
	– synthèse d'ADN non programmée (rat mâle)	548	13 700	3 208 ^c
	– rat Big Blue (rat mâle)	80	2 000	~ 430 ^e
Carcinogénéicité	– rat de 24 mois	5 (M)-10 (F)	125 (M)-250 (F)	6 (M);40 (F)
	– souris de 24 mois	80 (M)-20 (F)	2 000 (M)-500 (F)	219 (M); 24 (F)
	– souriceau de 12 mois	300	7 500	1 606 (M); 1 679 (F)

Légende : M : mâles F : femelles; S.O. : sans objet

^a Dose de 2 mg/50 kg/jour administrée à l'être humain (ASC_{24h} – 7 jours : 109 ng•h/ml).

^b Rapport d'exposition basé sur une ASC_{1-8h} de 11 081 ng•h/ml à une dose de 20 mg/kg au jour 16 de la gestation dans le cadre d'une étude de segment II chez des rats, où l'ASC n'avait été déterminée qu'à une dose moyenne.

^c Rapport d'exposition basé sur la C_{max} chez l'être humain après 7 jours à 7,45 ng/ml.

^d Rapport d'exposition basé sur une ASC estimative provenant d'une étude exploratoire de 1 semaine portant sur des chiens nouveau-nés.

^e ASC_{0-24h} basée sur une étude comparable chez des rats Wistar à une dose de 80 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Briejer MR, Prins NH, Schuurkes JA. Effects of the enterokinetic prucalopride (R093877) on colonic motility in fasted dogs. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13:465-72.
2. Cash BD, Chey WD. Review article: The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22:1047-60.
3. Gershon D, Tack. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132:397-414.
4. Manabe N, Wong BS, Camilleri M. New-generation 5-HT₄ receptor agonists: potential for treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010; 19:765-75.
5. De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT₄ receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:99-112.
6. Poen AC, Felt-Bersma RJ, Van Dongen PA, Meuwissen SG. Effect of prucalopride, a new enterokinetic agent, on gastrointestinal transit and anorectal function in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13:1493-7.
7. Briejers MR, Bosmans JP, Van Daele P, Jurzak M, Heylen L, Leysen JE, Prins NH, Schuurkes JAJ. The in vitro pharmacological profile of prucalopride, a novel enterokinetic compound. *Eur J Pharmacol* 2001; 423:71-83.
8. Jin JG, Foxx-Orenstein E, Grider JR. Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (HT) via 5-HT₄ and 5-HT₃ receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 288:93-7.
9. Dubois D, Gilet H, Viala-Danten M, Tack J. Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life questionnaire in prucalopride (RESOLOR™) trials for chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:e54-63.
10. Monographie de produit – RESOTRAN®, comprimés de 1 mg et 2 mg. Janssen Inc. Canada Inc. Numéro de contrôle de la présentation : 221385. Date de révision : 04 février 2019.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr APO-PRUCALOPRIDE

comprimés de prucalopride
(sous forme de succinate de prucalopride)

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-PRUCALOPRIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente d'APO-PRUCALOPRIDE au Canada.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Traitement de la constipation chronique chez les femmes adultes lorsque les laxatifs ne procurent pas de soulagement adéquat.

Les effets de ce médicament :

APO-PRUCALOPRIDE augmente la fréquence d'évacuation des selles afin d'offrir une sensation de vidange complète en stimulant le péristaltisme, c'est-à-dire les contractions musculaires de l'intestin nécessaires à l'évacuation des selles.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- si vous êtes allergique à tout ingrédient d'APO-PRUCALOPRIDE (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont** »);
- si vous avez recours à la dialyse;
- si vous avez des problèmes intestinaux graves, comme une obstruction, un trou dans l'intestin, la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.

APO-PRUCALOPRIDE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

L'ingrédient médicinal est :

Succinate de prucalopride.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Prucalopride à 1 mg en comprimés :
cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose,
hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium.

Prucalopride à 2 mg en comprimés :
cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose,
hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune,
oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium

Les formes posologiques sont :

Comprimés de prucalopride à 1 mg et à 2 mg, sous forme de succinate de prucalopride.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer un traitement par APO-PRUCALOPRIDE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes atteint d'une maladie du foie, des reins ou des poumons;
- vous avez des problèmes neurologiques (qui touchent le système nerveux) ou vous souffrez de problèmes psychiatriques;
- vous avez un cancer, le sida ou des troubles endocriniens;
- vous avez des antécédents de battements de cœur anormaux (arythmie) ou de maladie cardiaque;
- vous êtes atteint d'un diabète insulino-dépendant;
- vous utilisez des contraceptifs oraux, car en cas d'une diarrhée grave, les contraceptifs oraux peuvent perdre de leur efficacité. On recommande dans ce cas une méthode de contraception supplémentaire. On a signalé des grossesses non désirées avec succinate de prucalopride;
- vous devez conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines ou d'autres appareils;
- vous êtes enceinte, vous avez l'intention de devenir enceinte, vous allaitez ou vous prévoyez d'allaiter. Le prucalopride est excrété dans le lait maternel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant interagir avec APO-PRUCALOPRIDE sont les suivants : le kétoconazole et l'érythromycine. Les substances semblables à l'atropine peuvent réduire l'effet d'APO-PRUCALOPRIDE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Adultes (18 ans et plus) : 2 mg une fois par jour.

Personnes âgées (plus de 65 ans) : 1 mg une fois par jour. Votre médecin pourrait augmenter la dose à 2 mg une fois par jour, au besoin.

Patients atteints d'insuffisance rénale grave :

1 mg une fois par jour.

Patients atteints d'insuffisance hépatique grave :

1 mg une fois par jour. Votre médecin pourrait augmenter la dose à 2 mg une fois par jour, au besoin.

Ne dépassez pas une dose de 2 mg par jour, car une telle augmentation ne contribuera pas plus au soulagement de la constipation.

Si vous n'êtes pas allée à la selle depuis 3 à 4 jours, communiquez avec votre médecin. Ce dernier vous recommandera peut-être de prendre un médicament approprié supplémentaire (p. ex. un laxatif) en même temps que votre traitement par APO-PRUCALOPRIDE, afin de soulager immédiatement la constipation aiguë.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-PRUCALOPRIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ne doublez pas la dose. Prenez la dose suivante lorsque vous vous en souvenez.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, APO-PRUCALOPRIDE peut causer des effets secondaires, mais pas chez tous les patients. Ne soyez pas effrayé par cette liste d'effets secondaires. Il se peut que vous n'en éprouviez aucun.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les maux de tête, les douleurs abdominales, les nausées et la diarrhée. Ces effets se manifestent généralement le premier jour de traitement et disparaissent après environ un jour. Les autres effets secondaires fréquents sont les gaz, le gonflement de l'abdomen ou du ventre, les maux d'estomac, les étourdissements, la fatigue, les maux de dos, la sinusite, ainsi que les troubles rénaux et urinaires.

Les effets secondaires peu fréquents comprennent la migraine et le vertige (sensation de tourbillonnement).

La plupart de ces effets secondaires sont d'intensité légère à modérée. En cas d'étourdissements ou de fatigue, veuillez faire preuve de prudence si vous devez conduire ou faire fonctionner des machines. En cas de diarrhée persistante, grave ou sanglante, de saignement anal ou d'une aggravation des symptômes abdominaux, cessez de prendre APO-PRUCALOPRIDE et consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes/effets		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Diarrhée grave, persistante ou sanglante, ou aggravation des symptômes abdominaux (douleur)			✓
Peu fréquents	Cœur qui bat fort, très vite ou de façon irrégulière		✓	
	Douleur thoracique		✓	
Très rares	Changements inhabituels de l'humeur ou du comportement; aggravation d'une dépression, sensation de tristesse ou de désespoir; idées suicidaires ou actions destinées à vous blesser ou à vous suicider			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-PRUCALOPRIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

APO-PRUCALOPRIDE doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver à la

température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.
Protéger de l'humidité.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-PRUCALOPRIDE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateur en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 15 août 2019