

## PRUCACINET PRUCALOPRIDA 1 mg PRUCALOPRIDA 2 mg

### Comprimidos recubiertos Vía de administración oral

Industria Argentina
Venta bajo receta

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

**PRUCACINET 1 mg**

**Principio activo:** Prucaloprida 1 mg (como Prucaloprida succinato 1,32 mg)

**Excipientes:** Lactosa monohidrato 71,01 mg; Celulosa en polvo 23,67 mg; Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Crosповidona 2,00 mg; Alcohol polivinílico 1,20 mg; Dióxido de titanio 0,75 mg; Polietilenglicol 0,60 mg; Talco 0,45 mg.

**PRUCACINET 2 mg**

**Principio activo:** Prucaloprida 2 mg (como Prucaloprida succinato 2,64 mg)

**Excipientes:** Lactosa monohidrato 142,02 mg; Celulosa en polvo 47,34 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Crosповidona 4,00 mg; Alcohol polivinílico 2,40 mg; Dióxido de titanio 1,50 mg; Polietilenglicol 1,20 mg; Talco 0,90 mg; Óxido de hierro rojo (Ci 77491) 0,015 mg.

##### ACCION TERAPÉUTICA

Procinético, agonista de los receptores 5-HT4 de serotonina. Estimula la motilidad intestinal y el vaciado gástrico.

Código ATC: A06AX05

##### INDICACIONES

Tratamiento de la constipación idiopática crónica (CIC) en adultos.

##### ACCION FARMACOLÓGICA

La prucaloprida es una dihidro-benzofuran-carboxamida con actividad procinética gastrointestinal. Es un agonista selectivo de alta afinidad del receptor de serotonina (5-HT4), lo cual puede explicar sus efectos procinéticos. La prucaloprida estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico. Además, la prucaloprida induce contracciones peristálticas.

En comparación con un tratamiento para el estreñimiento que funciona a través de la acción osmótica, la estimulación procinética con prucaloprida aumentó la motilidad del colon según la determinación del número de número de contracciones colónicas propagadas de alta amplitud durante las primeras 12 horas después de tomar el producto en fase de investigación. No se ha investigado el beneficio ni la importancia clínica de este mecanismo de acción en comparación con otros laxantes.

##### FARMACOCINÉTICA

**Absorción:** La prucaloprida se absorbe rápidamente, luego de una dosis única oral de 2 mg. La Cmax se alcanza a las 2-3 horas.

La biodisponibilidad oral es mayor al 90%. La ingesta con alimentos no afecta su biodisponibilidad.

**Distribución:** La prucaloprida se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución de 567 litros en el estado de equilibrio.

**Unión a proteínas:** la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30%.

**Metabolismo:** No es la vía de principal de eliminación. En un estudio de dosis orales con Prucaloprida marcada en humanos, se recuperaron pequeñas cantidades de ocho metabolitos en orina y heces. El metabolito principal, el R107504 formado por la O-demetilación y oxidación, supuso menos del 4% de la dosis.

El principio activo inalterado supuso un 85% de la radiactividad total en plasma. El R107504, R084536 y R104065 (formados por O-desmetilación) se identificaron como metabolitos plasmáticos menores.

**Vida media:** Su semivida terminal es de aproximadamente un día.

**Eliminación:** Una gran proporción del principio activo (60-65%) es excretado de forma inalterada en orina y aproximadamente el 6% en heces. La excreción renal de la prucaloprida inalterada se debe tanto a filtración pasiva como a secreción activa. El aclaramiento plasmático promedio de la prucaloprida es de 317 ml/min. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días.

Con el tratamiento diario de 2 mg de prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre 2,5 ng/ml y 7 ng/ml, para los valores valle y pico, respectivamente. La prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado.

**Poblaciones especiales**

*Farmacocinética poblacional:* Un análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento total aparente de prucaloprida se correlacionaba con el aclaramiento de la creatinina, sin que se viera afectado por la edad, el peso corporal, el sexo o la raza.

*Pacientes de edad avanzada:* Tras la administración de una dosis única diaria de 1 mg, las concentraciones plasmáticas pico y el AUC de la prucaloprida en pacientes de edad avanzada fueron un 26% y un 28% más elevadas que en los adultos jóvenes. Este efecto puede ser atribuido a una menor función renal en las personas de edad avanzada.

*Insuficiencia renal:* En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de la prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron en promedio un 25% y un 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve (Clcr 50 - 79 ml/min) y moderada (Clcr 25 - 49 ml/min), respectivamente. En los sujetos con insuficiencia renal avanzada (Clcr menor o igual a 24 ml/min), las concentra-ciones plasmáticas fueron 2,3 veces superiores a las concentraciones en los sujetos sanos.

*Insuficiencia hepática:* La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total. En un pequeño estudio de farmacocinética, la Cmáx. y el AUC de prucaloprida fueron como promedio un 10-20% mayores en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, en comparación con los sujetos sanos.

*Población pediátrica:* Luego de una dosis oral única de 0,03 mg/kg en pacientes pediátricos comprendidos entre los 4 y los 12 años, la Cmax de Prucaloprida fue similar a la de los adultos después de una dosis única de 2 mg, mientras que el área bajo la curva (AUC) no ligada, fue un 30-40% menor después de administrar la misma dosis en adultos. La exposición no ligada, fue similar a lo largo de todo el rango de edad (4 – 12 años). La semivida terminal promedio en la población pediátrica fue de aproximadamente 19 horas (rango 11,6 a 26,8 horas).

##### POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: La dosis habitual es de 2 mg una (1) vez al día con o sin alimentos, a cualquier hora del día.

Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina (CrCL) menor de 30 mL/min: 1 mg una (1) vez al día.

Debido al mecanismo de acción específico de la prucaloprida (estimulación de la motilidad propulsora), no se espera que dosis diarias superiores a 2 mg proporcionen una mayor eficacia.

En caso de que la administración única diaria de prucaloprida no sea eficaz después de 4 semanas de tratamiento, se deberá reevaluar al paciente y considerar el beneficio de continuar con el tratamiento.

La eficacia de la prucaloprida ha sido establecida en estudios doble ciego, controlados con placebo, de hasta tres meses de duración. La eficacia en períodos superiores a tres meses no ha sido demostrada en estudios controlados con placebo. En caso de tratamiento prolongado, se debe reevaluar el beneficio de tratamiento a intervalos regulares.

**Poblaciones especiales**

*Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):* Comenzar con 1 mg una (1) vez al día. En caso necesario, la dosis puede aumentarse a 2 mg una (1) vez al día.

*Pacientes con insuficiencia renal:* La dosis en pacientes con insuficiencia renal avanzada (FG menor de 30 ml/min/1,73 m²) es de 1 mg una (1) vez al día. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) comienzan con 1 mg una (1) vez al día que puede aumentarse a 2 mg por día en caso necesario, para mejorar la eficacia y si se tolera bien la dosis de 1 mg. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

*Población pediátrica:* **NO** debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

**Forma de administración:** Vía oral con o sin alimentos, a cualquier hora del día.

##### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Las reacciones observadas incluyen disnea, rash, prurito, urticaria y edema facial.

- Insuficiencia renal que requiera diálisis.

- Perforación u obstrucción intestinal debida a un trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, ileo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarrecto/megacolon tóxico.
- Cirugia intestinal reciente.

##### ADVERTENCIAS

La excreción renal es la vía principal de eliminación de la prucaloprida. En los sujetos con insuficiencia renal avanzada, se recomienda una dosis de 1 mg. Es probable que la insuficiencia hepática no afecte el metabolismo y la exposición de la prucaloprida en forma clínicamente relevante. No se dispone de datos en pacientes con enfermedad hepática leve, moderada o severa por lo que se debe tener precaución al prescribir prucaloprida en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C). Se recomienda iniciar con una dosis más baja (1 mg/ día) en pacientes con insuficiencia hepática grave y evaluar la tolerancia.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la prucaloprida en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (por ej.: enfermedad cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos) en ensayos clínicos controlados. La prucaloprida debe prescribirse con precaución en pacientes con dichas patologías, especialmente cuando se utilice en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

Monitorear a los pacientes con empeoramiento persistente de la depresión y emergencias de ideación o comportamiento suicida. Se deberá instruir a los pacientes para que

inmediatamente interrumpan la administración de prucaloprida y se contacten con su médico si la depresión empeora persistentemente o si experimentan pensamientos o comportamientos suicidas emergentes. Si bien en los ensayos clínicos se han informado estas circunstancias, no se ha demostrado una asociación causal entre tratamiento con prucaloprida y aumento del riesgo de ideas y comportamientos suicidas.

En caso de diarrea grave, la eficacia de los anticonceptivos orales podría verse disminuida, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir posibles fallos del anticonceptivo oral.

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con enfermedades hereditarias raras de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

##### PRECAUCIONES

**Fertilidad:** Los estudios realizados en animales indican que no hay efecto sobre la fertilidad masculina o femenina.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con prucaloprida.

**Embarazo** (Categoría B): La experiencia con prucaloprida durante el embarazo es limitada. En los ensayos clínicos se han observado casos de aborto espontáneo, aunque se desconoce la relación de causalidad con prucaloprida en presencia de otros factores de riesgo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. No se recomienda la utilización de prucaloprida durante el embarazo.

**Lactancia:** La Prucaloprida se excreta por la leche materna. No obstante, no se esperan efectos en el lactante a dosis terapéuticas. Al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de prucaloprida durante la lactancia.

**Pediatría:** No se recomienda la administración de prucaloprida en niños y adolescentes menores de 18 años, hasta que se disponga de nuevos datos.

**Geriatría:** No se observaron diferencias en la seguridad y efectividad de prucaloprida entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es improbable que la prucaloprida afecte la capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, algunas veces puede ocasionar mareos y cansancio, especialmente el primer día de tratamiento, que puede tener un efecto sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

**Interacciones medicamentosas:**

Los datos in vitro indican que la prucaloprida tiene bajo potencial de interacción fármacocinética y no se espera que a concentraciones terapéuticas afecte el metabolismo mediado por CYP de otros medicamentos administrados conjuntamente. La prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), pero no es un inhibidor de la misma a las concentraciones habituales.

**Antimicóticos:** El ketoconazol 200 mg/día, un potente inhibidor de CYP3A4 y de la P-gp, aumentó la exposición sistémica de prucaloprida en aproximadamente un 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante y se podría atribuir a la inhibición del transporte renal mediado por P-gp.

**Antiarrítmicos:** Pueden esperarse interacciones de magnitud similar al ketoconazol con otros inhibidores potentes de la P-gp tales como el verapamilo y la quinidina.

**Immunosupresores:** Pueden esperarse interacciones de magnitud similar con otros inhibidores potentes de la P-gp tales como ciclosporina A.

**Antiinfecciosos:** Eritromicina: Durante la coadministración de prucaloprida, se encontró un aumento del 30% en las concentraciones plasmáticas de la eritromicina. El mecanismo de interacción no está dilucidado.

**Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de prucaloprida:**

La prucaloprida no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la warfarina, la digoxina, el alcohol, la paroxetina y anticonceptivos orales.

La administración de dosis terapéuticas de probenecid, cimetidina, eritromicina y paroxetina tampoco afectó la farmacocinética de prucaloprida.

La prucaloprida debe usarse con precaución en pacientes que reciben concomitantemente fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QTc. Debido a su mecanismo de acción la utilización de sustancias símiles atropina podría reducir los efectos de prucaloprida mediados por el receptor 5-HT4.

##### EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas ocurren principalmente al inicio del tratamiento y suelen desaparecer al cabo de pocos días **sin necesidad de interrumpir** el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al tratamiento con 2 mg de Prucaloprida son: cefaleas (20%) y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal (13,7%), náuseas (13,7%) y diarrea (12,0%), distensión abdominal, mareos, vómitos, flatulencia y fatiga.

**Otras reacciones adversas reportadas:** Las frecuencias corresponden a:

Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (>1/1000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.00).

**Trastornos en el metabolismo y nutrición:**

Poco frecuentes: anorexia

**Trastornos del sistema nervioso:**

Muy frecuentes: cefalea

Frecuentes: mareos

Poco frecuentes: temblor

**Trastornos cardiacos:**

Poco frecuentes: palpitaciones

**Trastornos gastrointestinales:**

Muy frecuentes: náuseas, diarrea, dolor abdominal

Frecuentes: vómitos, dispepsia, hemorragia rectal, flatulencias, borborismos

**Trastornos renales y urinarios:**

Frecuentes: polaquiuria.

**Trastornos generales:**

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: fiebre, malestar general

##### SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis puede producir síntomas derivados de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos de prucaloprida e incluyen cefalea, náuseas y diarrea.

No se dispone de tratamiento específico para la sobredosis. En caso de sobredosis, administrar tratamiento sintomático y medidas de apoyo, según sea necesario. La pérdida extensa de líquidos ocasionada por la diarrea o los vómitos podría requerir la corrección de anomalías electrolíticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

##### MANTEGER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar a temperatura ambiente, preferentemente entre 15°C y 30°C. Preservar de la humedad.

##### PRESENTACIÓN

Envase con 10, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos ranurados, siendo los cuatro últimos para uso exclusivo de hospitales.

Especialidad médica autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 58.425.

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo.

Elaboración: Galicia 2652/64/66, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina; Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento primario: Cnel. Martiniano Chillavert 1124/26, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Acondicionamiento secundario: Avda. La Plata 2552, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Fecha de última revisión: Mayo 2019.