



SAVAL

## Pruval Prucaloprida 2 mg 30 Comprimidos





## PRUVAL Comprimidos Recubiertos

Laboratorio: SAVAL

### **Drogas:**

- Prucaloprida

### **Acciones:**

- Aparato Digestivo: Laxantes Evacuantes Intestinales

### **Acciones:**

- Cada comprimido recubierto contiene: Prucaloprida (como succinato) 1 ó 2 mg. Excipientes c.s.
- Otros fármacos para la constipación (ATC). Laxante. *Código ATC:* A06AX05.
- Pruval está indicado para el tratamiento sintomático de la constipación crónica en mujeres, a quienes los laxantes no han proporcionado el alivio adecuado.
- **Farmacología:** Prucaloprida es una dihidrobenzofurancarboxamida con actividades procinéticas gastrointestinales. Estudios in vitro han detectado afinidad por otros receptores, pero a concentraciones de al menos 150 veces superiores a las concentraciones efectivas por el receptor 5-HT<sub>4</sub>. En estudios en ratas a dosis superiores de 5 mg/kg (igual o superior a 30-70 veces la exposición clínica), se indujo hiperprolactinemia debido a la acción antagonista a nivel del receptor D2. En perros, la prucaloprida altera los patrones de motilidad del colon a través de la estimulación del receptor de serotonina 5-HT<sub>4</sub>: estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico lento. Además, la prucaloprida induce grandes contracciones peristálticas. Estos son equivalentes a los movimientos de masa colónica en seres humanos, y proporcionan la fuerza propulsora principal para la defecación. En perros, los efectos observados en el tracto digestivo son sensibles al bloqueo de antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>4</sub>, colocando de manifiesto que los efectos observados se ejercen por medio de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT<sub>4</sub>. **Mecanismo de acción:** Los efectos procinéticos de prucaloprida se pueden explicar por su acción agonista selectiva de alta afinidad por el receptor de serotonina (5-HT<sub>4</sub>). **Perfil farmacocinético:** *Absorción:* Prucaloprida se absorbe rápidamente; después de una dosis única oral de 2 mg, la C<sub>máx</sub> se alcanza a las 2-3 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es >90%. La ingesta concomitante de alimentos no afecta la biodisponibilidad oral de prucaloprida. *Distribución:* Se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución (V<sub>dss</sub>) de 567 litros una vez alcanzado el estado estacionario. La unión a proteínas plasmáticas es de un 30% aproximadamente. *Metabolismo:* El metabolismo no es la principal vía de eliminación de la prucaloprida. El metabolismo in vitro del hígado humano es muy lento y solo se encuentran pequeñas cantidades de metabolitos. En un estudio realizado en hombres, con dosis orales de prucaloprida radiomarcada, se recuperaron mínimas cantidades de 8 metabolitos en orina y heces. El metabolito principal (R107504, formado por O-desmetilación y oxidación, resultante de la función alcohólica del ácido carboxílico) supuso menos del 4% de la dosis. El principio activo inalterado supuso un 85% de la radiactividad total en plasma y R107504 fue sólo un metabolito plasmático menor. *Excreción:* Una gran proporción del principio activo es excretado de forma inalterada (aproximadamente el 60% de la dosis administrada en orina y al menos el 6% en



heces). La excreción renal inalterada de prucaloprida se debe tanto a la filtración pasiva, como la secreción activa. El clearance plasmático promedio de prucaloprida es de 317 ml/min. Su vida media terminal es de aproximadamente 1 día. 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. La proporción de acumulación después de la dosificación de 1 vez al día varió de 1.9 a 1.3. La farmacocinética de prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y fuera del rango terapéutico (hasta 20 mg). Prucaloprida administrada 1 vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado. **Farmacocinética en poblaciones especiales:** *Farmacocinética poblacional:* Un análisis de farmacocinético poblacional mostró que el clearance total aparente de prucaloprida se correlaciona con el clearance de creatinina, sin ser afectado por la edad, peso corporal, sexo o raza. *Pacientes de edad avanzada:* Tras la administración de una dosis única diaria de 1 mg, las concentraciones plasmáticas máximas y el AUC de prucaloprida en sujetos 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 los ancianos. **Deterioro de la función hepática:** La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total. En un pequeño estudio de farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, la  $C_{máx}$  y el AUC de prucaloprida fueron de un 10-20% mayor en comparación con los sujetos sanos. **Deterioro de la función renal:** En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron en promedio de un 25% y 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve (CICR 50-79 ml/min) y moderada (CICR 25-49 ml/min) respectivamente. En sujetos con insuficiencia renal avanzada (CICR  $\leq 24$  ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2.3 veces superiores a las concentraciones en los sujetos sanos. **Pacientes pediátricos:** Después de una dosis única oral de 0.03 mg/kg en pacientes pediátricos entre los 4 y los 12 años de edad, la  $C_{máx}$  de prucaloprida fue similar a la de los adultos después de una dosis única de 2 mg, mientras que el AUC no unida fue un 30-40% menor que después de administrar la dosis de 2 mg en adultos. La exposición no unida fue similar en 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).

- **Vía de administración:** oral. **Dosis:** según prescripción médica. *Mujeres:* 2 mg 1 vez al día, con o sin alimentos, a cualquier hora del día. Si después de 4 semanas el tratamiento no es eficaz, se deberá volver a examinar a la paciente y considerar el beneficio de continuar con el tratamiento. La eficacia en períodos superiores a 3 meses no ha sido demostrada. En caso de tratamiento prolongado, se deberá reevaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares. *Varones:* No se han establecido la seguridad y la eficacia de Pruval en varones. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Pruval en varones. Si después de 4 semanas de tratamiento no se observa la eficacia esperada, se deberá reevaluar a la paciente y reconsiderar el beneficio de continuar el tratamiento. La eficacia de prucaloprida se ha establecido en estudio con control de placebo a doble ciego, hasta por 3 meses. En caso de tratamiento prolongado se debe reevaluar el beneficio a intervalos regulares. **Poblaciones especiales:** *Pacientes de edad avanzada (>65 años):* Comenzar con 1 mg 1 vez al día, si es necesario aumentar la dosis a 2 mg 1 vez al día. *Pacientes pediátricos:* No se recomienda la administración de Pruval en niños ni adolescentes menores de 18 años hasta que existan más estudios disponibles. *Pacientes con insuficiencia renal:* La dosis para pacientes con insuficiencia renal avanzada (GFR  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) es 1 mg 1 vez al día. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. *Pacientes con insuficiencia hepática:* Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) comenzar con 1 mg 1 vez al día, para mejorar la eficacia aumentar a 2 mg (si es necesario y si se tolera bien la dosis de 1



mg). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

- En los ensayos clínicos controlados se han comunicado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas. Las frecuencias corresponden a muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se han calculado en base a los datos de los estudios clínicos controlados con placebo. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *Poco frecuentes:* anorexia. **Trastornos del sistema nervioso:** *Muy frecuentes:* cefalea. *Frecuentes:* mareo. *Poco frecuentes:* temblor. **Trastornos cardíacos:** *Poco frecuentes:* palpitaciones. Trastornos gastrointestinales: *Muy frecuentes:* náuseas, diarrea, dolor abdominal. *Frecuentes:* vómitos, dispepsia, hemorragia rectal, flatulencia, ruidos intestinales anormales. **Trastornos renales y urinarios:** *Frecuentes:* polaquiuria. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Frecuentes:* fatiga. *Poco frecuentes:* fiebre, malestar general. Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes con Pruval ocurrieron con una frecuencia similar a la observada con el placebo (diferencia inferior al 1% de incidencia entre la prucaloprida y el placebo) a excepción de las náuseas y la diarrea que ocurrieron con mayor frecuencia durante el tratamiento con Pruval aunque menos intensas (diferencias entre el 1 y 3% de incidencia entre la prucaloprida y el placebo).
- **Pruval está contraindicado en los siguientes casos:** Hipersensibilidad a prucaloprida o alguno de los componentes incluidos en la fórmula. Insuficiencia renal que requiera diálisis. Perforación u obstrucción intestinal debida a un trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarrecto/megacolon tóxico.
- **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:** Estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, en base a los estudios convencionales de farmacología en seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los comprimidos de Pruval contienen lactosa en su formulación. Precaución en pacientes que son intolerantes a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, quienes no deben tomar este medicamento. La excreción renal es la principal vía de eliminación de prucaloprida. Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal avanzada. Se debe tener precaución al prescribir Pruval a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) ya que los datos disponibles son limitados. Ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (por ejemplo, enfermedad cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinos) no se ha establecido la seguridad y eficacia de Pruval. Se debe tener precaución al prescribir Pruval a las pacientes con estas condiciones. Particularmente, cuando se utilice en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular. En caso de diarrea grave, podría disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, se recomienda como precaución la utilización de un método anticonceptivo adicional. **Varones:** No se han establecido la seguridad y la eficacia de Pruval en varones en ensayos clínicos controlados; por lo tanto, no se recomienda el uso de Pruval en varones hasta que se disponga de nuevos estudios. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Pruval puede ejercer una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que en los estudios clínicos se ha observado mareos y fatiga, especialmente durante el primer día de tratamiento. **Uso pediátrico:** No se recomienda la



administración de Pruval en niños ni adolescentes menores de 18 años hasta que existan más estudios disponibles. **Embarazo y lactancia:** *Embarazo:* La experiencia con prucaloprida durante el embarazo es limitada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con prucaloprida. *Lactancia:* La prucaloprida se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se anticipan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de prucaloprida. Al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de prucaloprida durante la lactancia.

- La prucaloprida presenta bajo potencial de interacción farmacocinética. Se excreta principalmente de forma inalterada en la orina (aproximadamente el 60% de la dosis) y el metabolismo in vitro es muy lento. La prucaloprida no inhibió las actividades específicas del CYP450 en los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos a las concentraciones terapéuticamente relevantes. Aunque la prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes. **Eritromicina:** Administración concomitante con prucaloprida aumentó en un 30% las concentraciones plasmáticas de eritromicina. Eritromicina no afectó la farmacocinética de prucaloprida. **Warfarina, digoxina, paroxetina, alcohol y anticonceptivos orales:** No hubo efectos clínicamente relevantes en sus farmacocinéticas. **Ketoconazol (200 mg 2 veces al día):** Potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó la exposición sistémica de prucaloprida en aproximadamente un 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante. **Inhibidores potentes de la P-gp tales como verapamilo, ciclosporina A y quinidina:** Efectos de similar magnitud a ketoconazol. **Probenecid, cimetidina y paroxetina:** La administración a dosis terapéuticas de estos no afectó la farmacocinética de la prucaloprida.
- **Tratamiento:** La sobredosis puede producir síntomas derivados de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos de prucaloprida, que incluyen cefalea, náuseas y diarrea. No se dispone de tratamiento específico para la sobredosis con Pruval. En caso de sobredosis, administrar tratamiento sintomático y medidas de apoyo, según sea necesario. La extensa pérdida de líquidos ocasionada por la diarrea o vómitos podría requerir la corrección de anomalías electrolíticas.
- Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.