



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

**PRUCALOPRIDA**

Nombre comercial y presentaciones	<b>▲ RESOLOR® (Shire Pharmaceuticals Ibérica)</b> 1 mg, 28 comprimidos con película (62,51 €) 2 mg, 28 comprimidos con película (96,16 €)
Excipiente declaración obligatoria	<b>Lactosa</b>
Condiciones de dispensación	<b>Receta médica. Excluido de la prestación farmacéutica del SNS</b>
Procedimiento de autorización	<b>Centralizado</b>
Fecha de comercialización	<b>Junio 2012</b>
Fecha de evaluación	<b>Marzo 2013</b>
Grupo terapéutico	<b>A06AX (Otros laxantes)</b>

**INDICACIONES<sup>1,2</sup>**

Tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las que el tratamiento con laxantes no proporciona un alivio adecuado.

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal que requiera diálisis.
- Perforación u obstrucción intestinal debida a 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.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>**

Prucaloprida (PR) es un agente procinético, agonista específico y con alta afinidad por el receptor de serotonina 5-HT<sub>4</sub>, lo que explicaría su efecto estimulante del tránsito intestinal o enterocinético.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

PR se absorbe rápidamente por vía oral, alcanzando la C<sub>max</sub> a las 2-3 h tras la administración de una única dosis de 2 mg, con una biodisponibilidad oral absoluta >90%. La ingesta concomitante de alimentos no afecta su biodisponibilidad oral. Se distribuye ampliamente y se une a proteínas plasmáticas aproximadamente un 30%. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días tras dosis repetidas de 2 mg. Se metaboliza en pequeña proporción y se elimina mayoritariamente en forma inalterada: aproximadamente el 60% por la orina y al menos el 6% por las heces. Su vida media de eliminación es de aproximadamente un día.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

La dosis recomendada es 2 mg una vez al día. Puede administrarse con o sin alimentos, a cualquier hora del día.

En mayores de 65 años, comenzar con 1 mg una vez al día y en caso necesario, aumentar a 2 mg al día.

En insuficiencia renal o hepática grave, se recomienda una dosis de 1 mg/día, no siendo necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática leve-moderada.

En caso de que la administración de PR no sea eficaz después de 4 semanas de tratamiento, se debería volver a examinar al paciente y reconsiderar el beneficio de mantener el tratamiento. En tratamientos prolongados, se debe reevaluar el beneficio del mismo a intervalos regulares.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-10</sup>

No se dispone de ensayos comparativos de PR frente a otros tratamientos activos: laxantes o agentes procinéticos por lo que los resultados de eficacia sólo pueden establecerse frente a placebo.

El informe de evaluación de PR se basa en tres **ensayos clínicos pivotaes** en fase III, aleatorios, multicéntricos, doble ciego, con diseño de grupos paralelos y 12 semanas de duración<sup>3-5</sup>. Incluyeron un total de 1.999 pacientes entre 17-95 años (media 47), **mayoritariamente mujeres (87,9%)**, que padecían estreñimiento crónico (tiempo medio de 20 años), sin causa iatrógena, funcional, ni orgánica; definido como: un máximo de 2 defecaciones por semana espontáneas (sin tratamiento laxante las 24 horas anteriores) y completas (sensación de evacuación completa), durante al menos los 6 meses anteriores; y además, con alguna de las tres condiciones siguientes (en una cuarta parte de las defecaciones): heces duras o muy duras, sensación de evacuación incompleta o dificultad de evacuación.

Tras un período de lavado de 2 semanas (con placebo) para la preselección de los pacientes, un total de 1.977 (n=620, 716 y 641) fueron distribuidos de forma aleatoria entre los diferentes grupos de tratamiento: PR (2 mg/día) y (4 mg/día- dosis no autorizada) y placebo. En todos los casos, se permitió el uso de laxantes de rescate (bisacodilo o enema como alternativa) si los pacientes no defecaban de forma espontánea y completa (DEC) durante 3 o más días consecutivos.

La variable principal en estos tres ensayos es la proporción de pacientes que consiguen la normalización del estreñimiento en las 12 semanas de tratamiento: media de al menos 3 DEC/semana; aunque en los estudios también se presentan los resultados obtenidos ( $\geq 3$  DEC/semana) las primeras 4 semanas de tratamiento y entre las semanas 5-8 y 9-12.

Un análisis conjunto de los resultados de estos estudios pivotaes mostró un mayor porcentaje de pacientes con PR (2 mg/d) que alcanzaban  $\geq 3$  DEC/semana a las 12 semanas respecto a placebo: 23,6% vs. 11,3%<sup>2</sup>. Además, más pacientes con PR (2 mg/d) incrementaron de media al menos una DEC/semana de forma significativa frente a placebo: 43,1% vs. 24,6%<sup>2</sup>.

Parte de los pacientes (86%) que completaron los tres estudios pivotaes (n=1.455, 90% mujeres) fueron incluidos en dos **estudios de seguimiento** de diseño abierto para evaluar los resultados del tratamiento con PR a largo plazo (24 y 36 meses); los cuales han sido publicados de forma conjunta<sup>6</sup>. Se concluye que la satisfacción de los pacientes tratados con PR con sus hábitos de defecación y el impacto sobre su calidad de vida (medido con el cuestionario PAC-QOL) se mantiene hasta los 18 meses de tratamiento.

En otro estudio con el mismo diseño que los estudios pivotaes en pacientes asiáticos  $\leq 65$  años, la proporción de pacientes con  $\geq 3$  DEC/semana fue 33,3% con PR 2 mg/d vs 10,3% con placebo<sup>7</sup>.

En un estudio en fase II en **pacientes  $\geq 65$  años**, de tan solo 4 semanas de duración, también se describen diferencias significativas entre los grupos tratados con PR (1 y 2 mg/día) y los tratados con placebo en el porcentaje de pacientes que alcanzan  $\geq 3$  DEC/semana: 39,5% PR 1 mg, 32,0% PR 2 mg y 20,0% placebo<sup>8</sup>.

Un **meta-análisis** sobre el uso de laxantes y otras terapias farmacológicas en el tratamiento del estreñimiento crónico, en el que se analizan 21 ensayos clínicos frente a placebo, siete de los cuales se refieren a PR, muestra que el 71,1% del total de pacientes tratados con PR no responden adecuadamente al tratamiento frente al 86,7% de los

tratados con placebo (RR=0,82; IC95%: 0,76 a 0,88 y NNT=6; IC95%: 5 a 9)<sup>9</sup>.

### Limitaciones de los estudios

1. Se ha excluido población susceptible de recibir tratamiento con laxantes como pacientes con estreñimiento causado por medicamentos o por alteraciones metabólicas, endocrinas y/o neurológicas así como pacientes con enfermedad cardiovascular grave o con alteraciones de la función renal o hepática.
2. Entre los criterios de inclusión, algunos aspectos no resultan claros como la subjetividad del alivio inadecuado, el uso previo regular de laxantes, las dosis utilizadas y duración del tratamiento.
3. La indicación autorizada se deriva de un análisis de subgrupos, que se calcula que supone un 71% de la población incluida en los tres estudios pivotaes<sup>10</sup>:
  - en los estudios, los hombres no han sido criterio de exclusión (aproximadamente 90% mujeres)
  - muchos de los participantes no tomaban laxantes previamente (14,9%) o presentaban una respuesta satisfactoria a laxantes (17,4%)<sup>2</sup>.
4. Los ensayos pivotaes son a corto plazo (máximo 12 semanas) teniendo en cuenta que se trata de una situación crónica.
5. En el caso de los ensayos a largo plazo, son abiertos, con variables subjetivas, determinando calidad de vida y no número de defecaciones, donde más del 50% de los pacientes están con 4 mg (dosis no autorizada), se pararon antes de tiempo por cambio de sponsor y entre un 50-60% de los pacientes usaron laxantes (no necesariamente de rescate).
6. En ninguno de los estudios se evalúan las complicaciones clínicas del estreñimiento y los posibles efectos del tratamiento sobre las mismas.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

El porcentaje de pacientes tratados con PR que experimentó algún efecto adverso en los ensayos clínicos oscila entre: 48,7-70,8% PR (1 mg) y 38,7-81% PR (2 mg) frente a 36,5-71,3% en los tratados con placebo<sup>3-5, 7,8,11</sup>.

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia (10-20% de pacientes) a PR frente a placebo, habitualmente leves-moderados, fueron: cefaleas (11,3% vs 10,5%) y alteraciones gastrointestinales: náuseas (8,6% vs 6,9%), diarrea (6% vs 3,1%) y dolor abdominal superior (3,2% vs 2,6%)<sup>2</sup>.

Otros efectos adversos relativamente frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) fueron: mareos, vómitos, dispepsia, hemorragia rectal, flatulencia, ruidos intestinales anormales, aumento de la frecuencia de micción (polaquiuria) y fatiga; y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): anorexia, temblores, palpitaciones, fiebre y malestar<sup>1,2</sup>. Los estudios no han tenido la duración suficiente para detectar efectos adversos poco frecuentes.

Los efectos adversos suelen aparecer los primeros días de tratamiento y desaparecer a lo largo del mismo<sup>2</sup>.

Los **efectos adversos** que se asocian a mayor porcentaje de **abandonos** son también los más frecuentes: dolor abdominal (1,2%), diarrea (1,2%), cefalea (1%) y náuseas (0,9%)<sup>12</sup>.

La **toxicidad cardiovascular** de PR constituye un tema de especial interés teniendo en cuenta los antecedentes de otros agentes procinéticos -cisaprida y tegaserod-, retirados del mercado por este motivo<sup>2</sup>. Los efectos adversos cardiovasculares asociados con mayor frecuencia a PR en los ensayos clínicos han sido palpitaciones (especialmente en los primeros días de tratamiento): 0,1% PR (1 mg) y 0,7% PR (2 mg) frente a 0,7% (placebo), si bien la mayoría de los pacientes continuaron con el tratamiento<sup>1</sup>.

La incidencia de **eventos cardiovasculares isquémicos** en pacientes tratados con PR en los ensayos clínicos ha sido baja (0,2% vs 0,1% con placebo) e insuficiente para establecer conclusiones<sup>2</sup>.

Aunque los resultados de varios estudios parecen indicar que PR no altera el intervalo QT ni otros parámetros del ECG, la EMA concluye que no puede descartarse la posibilidad de que exista una relación causal entre PR y la aparición de eventos

cardiovasculares isquémicos<sup>2</sup>. Por todo ello, la EMA plantea la necesidad de realizar un estudio de post-comercialización en relación a su potencial riesgo cardiovascular.

En algunos ensayos clínicos se observó mayor número de efectos adversos posiblemente relacionados con la **prolactinemia** (tumores, tensión y dolor en las mamas) a pesar de que las analíticas realizadas fueron escasas para establecer conclusiones<sup>2</sup>. Estos efectos adversos pueden explicarse porque PR está emparentado químicamente con algunos neurolépticos (sulpiride)<sup>13</sup>.

Por otra parte, en estudios preclínicos en animales, PR se ha asociado a tumores de hígado y tiroides<sup>2,13</sup>.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

- El medicamento contiene lactosa por lo que no debe ser administrado a pacientes con intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa.
- En caso de diarrea grave, podría verse disminuida la eficacia de los anticonceptivos, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional en las pacientes tratadas con PR.
- PR no se ha evaluado en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (p. ej., enfermedad hepática o pulmonar, trastornos endocrinos, neurológicos, cáncer, SIDA, etc.). En particular, debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.
- Precaución en pacientes tratados con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

### Uso en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Varones:** no se dispone de información sobre el uso en varones por lo que no se recomienda su uso.
- **Embarazo y lactancia:** la experiencia con PR durante el embarazo es limitada; además se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda su uso en ninguna de las dos situaciones.

- **Insuficiencia hepática o renal:** en insuficiencia renal o hepática grave, se recomienda una dosis de 1 mg/día, no siendo necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática leve-moderada.
- **Pacientes  $\leq 18$  años:** no se dispone de información sobre el uso en menores de 18 años por lo que no se recomienda su uso en ellos.
- **Pacientes  $\geq 65$  años:** en mayores de 65 años, comenzar con 1 mg una vez al día y en caso necesario, aumentar a 2 mg al día.

### Interacciones<sup>1,2</sup>

Los datos *in vitro* indican que PR presenta un bajo potencial de interacción y no se espera que las concentraciones terapéuticas del fármaco afecten el metabolismo mediado por CYP de otros medicamentos administrados conjuntamente. Aunque PR puede comportarse como un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes.

No se han observado interacciones con alimentos.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas<sup>1</sup>

No se dispone de información sobre el posible efecto de PR sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas; si bien, su uso se ha asociado a mareos y fatiga, especialmente durante el primer día de tratamiento, lo cual podría afectar en ambos casos.

## ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármacos comparadores:** placebo.

**Eficacia.** No se dispone de estudios comparativos de PR frente a otros agentes procinéticos ni frente a laxantes. En los ensayos clínicos pivotaes, un mayor porcentaje de pacientes con PR (2 mg/d) alcanzaban  $\geq 3$  DEC/semana a las 12 semanas respecto a placebo<sup>2</sup>. Sin embargo, los ensayos clínicos disponibles presentan numerosas limitaciones y sesgos que limitan la aplicabilidad de sus resultados a la práctica clínica, destacando el hecho de que los pacientes incluidos no se corresponden con los pacientes susceptibles de ser tratados según las indicaciones autorizadas. Además, la corta duración

de la mayoría de estudios (< 12 semanas) no permite establecer la eficacia de PR a largo plazo y los estudios de mayor duración presentan importantes limitaciones que reducen la utilidad de sus conclusiones.

**Seguridad.** Los efectos adversos asociados a PR en los ensayos clínicos realizados son poco frecuentes y de escasa gravedad (cefaleas y alteraciones gastrointestinales). Sin embargo, las evidencias disponibles son insuficientes para establecer conclusiones definitivas sobre su seguridad, especialmente en determinados grupos de pacientes y a largo plazo; así como para clarificar su potencial

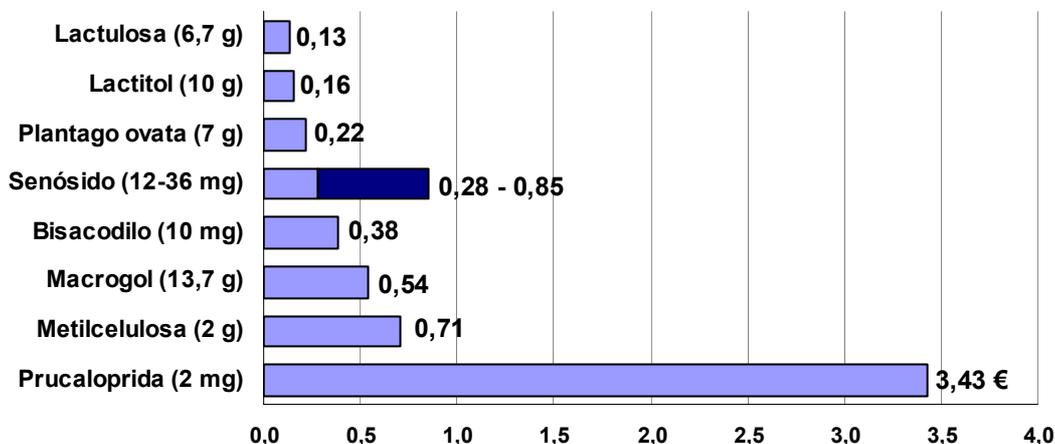
riesgo de toxicidad cardiovascular, que resulta especialmente importante al tratarse de un agente procinético.

**Pauta.** Similar a laxantes orales. Más favorable que: supositorios, enemas y medidas invasivas.

Se dispone de escasa información sobre la dosis de 1 mg/d, recomendada en mayores de 65 años. La dosis de 4 mg/d estudiada en la mayoría de los ensayos clínicos no se encuentra autorizada.

**Coste.** Superior a cualquiera de los laxantes disponibles.

### COSTE (€/DDD)



NOTA: no está disponible la DDD de macrogol; por ello, se ha ajustado a la presentación del medicamento disponible, sobres de 13,7 g.

Bot Plus 2.0, abril 2013

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

El estreñimiento crónico es una alteración del tracto gastrointestinal muy frecuente que puede afectar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes<sup>14,15</sup> y asociarse a complicaciones como hemorroides o fisura anal, entre otras, que podrían llegar a ser especialmente problemáticas en personas mayores<sup>13,16,17</sup>.

El estreñimiento crónico es en su mayoría idiopático (primario o funcional) y se asocia habitualmente a dietas pobres en fibra y fluidos y/o a la ausencia de actividad física<sup>16-18</sup>. También puede ser secundario a una enfermedad orgánica o funcional o bien de origen medicamentoso<sup>13,17-19</sup>. En cualquier caso, antes de establecer el diagnóstico y tratamiento más adecuado, se debería excluir alguna causa

secundaria, además de descartar la presencia de un síndrome del intestino irritable<sup>13,15,16,18,19</sup>.

Las medidas higiénico-dietéticas -dieta rica en fibras y líquidos, aumento de la actividad física y adquisición de un hábito de deposición correcto- constituyen el tratamiento de elección del estreñimiento y, sólo en caso de que éstas sean insuficientes, se recomienda la utilización de laxantes. No existen evidencias suficientes que demuestren la superioridad de unos laxantes frente a otros y en principio, la selección del laxante más adecuado para cada caso debe hacerse de forma individualizada; pudiendo ser eficaz en determinados casos la asociación de dos laxantes de diferente grupo. De forma general, se recomiendan en primer lugar los agentes formadores de bolo

(*Plantago ovata*, salvado de trigo, metilcelulosa, fucus) y, cuando éstos se muestren ineficaces o su uso no sea apropiado (p.ej. en el estreñimiento asociado a opioides), los agentes osmóticos (lactulosa, lactitol, macrogol, salinos, etc). Cualquiera de los laxantes de estos grupos puede ser de utilidad en el estreñimiento funcional crónico, exceptuando los osmóticos salinos (sales de magnesio) cuyo uso a largo plazo está desaconsejado<sup>15-17,20-22</sup>.

Los laxantes estimulantes (senósidos, bisacodilo, cáscara sagrada, etc), constituyen una opción alternativa en casos graves o resistentes, aunque se desaconseja su uso a largo plazo, debido a sus efectos adversos y la posibilidad de inducir tolerancia<sup>15,17,20</sup>. Los laxantes lubricantes (p.ej. parafina líquida) o emolientes (p.ej. docusato sódico) pueden ser de utilidad en determinados casos, aunque son menos utilizados y habitualmente, se asocian a los estimulantes o a los osmóticos a corto plazo; habiéndose cuestionado su eficacia en monoterapia<sup>15-17,20</sup>.

Puntualmente, cuando se requiera un efecto rápido, o en casos graves o resistentes que no responden a ninguno de los laxantes orales o cuando éstos son inadecuados o no se recomiendan (p.ej. en impactación fecal), pueden utilizarse laxantes de rescate (supositorios de glicerina o bisacodilo o enemas de aceite, glicerina, etc.), aunque se desaconseja su uso en pacientes ancianos o debilitados y a largo plazo<sup>16,17,20,22</sup>. En casos extremos, puede recurrirse a procedimientos invasivos como la extracción manual y como última opción en determinados casos, a la cirugía<sup>20</sup>.

En caso de estreñimiento crónico refractario a todos los laxantes disponibles se recomienda analizar posibles causas secundarias desencadenantes: patología orgánica, funcional o medicamentosa<sup>15</sup>.

De acuerdo con las recomendaciones de la EMA<sup>2</sup>, el NICE plantea que PR podría constituir una opción de tratamiento únicamente en mujeres (> 18 años) con estreñimiento crónico, que han sido tratadas previamente con medidas higiénico-dietéticas y con al menos dos tipos diferentes de laxantes orales (a la dosis máxima posible, durante al menos 6 meses), sin conseguir un alivio adecuado; previamente a considerar la utilización de tratamientos más

invasivos. Se recomienda reevaluar a las pacientes a las 4 semanas de tratamiento con PR y suspender éste en caso de ineficacia<sup>23</sup>.

## CONCLUSIONES

PR es un agente procinético con actividad selectiva por el receptor de serotonina 5-HT<sub>4</sub> autorizado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las que el tratamiento con laxantes no proporciona un alivio adecuado. Se encuentra excluido de la prestación farmacéutica del SNS.

Las medidas higiénico-dietéticas constituyen el tratamiento de elección del estreñimiento crónico y, cuando éstas sean ineficaces, se recomiendan los laxantes formadores de bolo y como alternativa, los osmóticos. Las opciones de tratamiento para casos resistentes a los laxantes orales serían los supositorios o los enemas y, en casos extremos, los procedimientos invasivos.

No se dispone de estudios de PR frente a otros agentes procinéticos ni frente a laxantes, sino únicamente frente a placebo.

En los ensayos clínicos pivotaes, un mayor porcentaje de pacientes con PR (2 mg/d) alcanzaban  $\geq 3$  deposiciones espontáneas y completas/semana a las 12 semanas respecto a placebo<sup>2</sup>: 23,6% con PR (2 mg/d) frente al 11,3% con placebo ( $p \leq 0,001$ ). Sin embargo, los ensayos clínicos presentan numerosas limitaciones y sesgos que dificultan la aplicabilidad de sus resultados a la práctica clínica.

Los efectos adversos asociados a PR fueron, en general, poco frecuentes y de escasa gravedad: cefaleas (11,3%), náuseas (8,6%), diarrea (6%) y dolor abdominal (3,2%).

Cabe destacar la insuficiente información sobre la eficacia y seguridad de PR a largo plazo y en determinados grupos de pacientes, así como sobre su potencial riesgo cardiovascular, que resulta especialmente importante al tratarse de un agente procinético.

Por todo ello, puede concluirse que la información es insuficiente para valorar el lugar de PR en la terapéutica del estreñimiento crónico.

**FRASE RESUMEN: “Un procinético convertido a laxante que arrastra muchas dudas: de momento, no altera el intervalo QT. El tiempo lo dirá.”**

**CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”**

---

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

Aporta en  
situaciones  
concretas

No supone  
un avance  
terapéutico

**NO VALORABLE:  
INFORMACIÓN  
INSUFICIENTE**

La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha Técnica de Resolor®. Laboratorio Shire-Movetis NV [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Resolor (prucalopride); jul 2009. EMA/858317/2011. EMEA/H/C/1012 European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/EPAR>
3. Camilleri M et al. A placebo- controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med. 2008; 358: 2344-54.
4. Tack J et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut. 2009; 58: 357- 65.
5. Quigley EM et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation- a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29: 315-28.
6. Camilleri M et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32(9): 1113-23.
7. Ke M et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(11): 999-e541.
8. Muller-Lissner S et al. A double- blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. Neurogastroenterol Motil. 2010; 22(9): 991-8.
9. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. Gut. 2011; 60:209-18. doi:10.1136/gut.2010.227132.
10. Prucalopride 1mg and 2mg tablet (Resolor). Scottish Medicines Consortium [Internet]. Glasgow: The Consortium. Disponible en: [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk)
11. Camilleri M et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil. 2009; 21(12): 1256-e117.
12. Prucalopride. New Drug Eval 2010; (107) [Internet]. Newcastle: Regional Drug and Therapeutics Centre. Disponible en: [www.nyrdtc.nhs.uk](http://www.nyrdtc.nhs.uk)
13. Prucalopride (Resolor®). Rev Prescr. 2011; 31(328): 90-2.
14. Prucalopride (Resolor) for chronic constipation. National Horizon Scanning Centre 2008; (Dec) [Internet]. Birmingham: The University. Disponible en: [www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon](http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon)
15. Selby W, Corte C. Managing constipation in adults. Austr Prescr. 2010; 33(4): 116-9.
16. Functional constipation. Therapeutic Guidelines [Internet]. West Melbourne: eTG. Disponible en: <http://www.tg.org.au>
17. Constipation. Prodigy [Internet]. Newcastle: Clinical Knowledge Summaries. Disponible en: <http://prodigy.clarity.co.uk>
18. Prucalopride (Resolor®). Midlands Therapeutics Review Advisory Committee. 2010; (Jun) [Internet]. Keele: The University. Disponible en: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
19. What role for prucalopride in constipation? Drug Ther Bull. 2011; 49(8): 93-6.
20. Constipation. DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Reuters (Healthcare). c1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
21. Management of constipation. Guideline Summary NGC-7535. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). National Guideline Clearinghouse (NGC) [Internet]. Rockville (MD): NGC. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15434>
22. The management of constipation. MeReC Bull. 2011; 21(2): 1-8 [Internet]. Manchester: NICE. Disponible en: [www.npci.org.uk](http://www.npci.org.uk)
23. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. NICE technology appraisal guidance 211; december 2010. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. Manchester: NICE. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/>

## OTRA LECTURA RECOMENDADA

- Prucalopride for chronic constipation in women. APD/DTC Briefing Document 2010; (Aug) [Internet]. London: New Drugs Group. Disponible en: [www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk)
- Prucalopride. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation 2012; (June 20) [Internet]. Ottawa, Ontario: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponible en: <http://www.cadth.ca>

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ke M et al. Neurogastroenterol Motil. 2012; 24(11): 999-e541.  (17)  (Estudio financiado por Johnson & Johnson).	EC fase III, aleatorio, multicéntrico, doble ciego, grupos paralelos.  <u>Objetivo:</u> evaluar eficacia, seguridad e impacto sobre la calidad de vida de PR frente a PL en pacientes con ESC	N=507 (fase aleatoria) N=501(tratamiento) Edad: 18-65 años (media 41,6); 90% mujeres. Pacientes con ESC (tiempo medio 13 años) <sup>(a)</sup> . Población sin uso previo de laxantes o enemas: 28%. Población que no responde a otros laxantes: 55%.  <u>Criterios exclusión:</u> ESC por medicamentos o secundaria a alteraciones endocrinas, metabólicas o neurológicas, cirugía, megacolon / megarectum o pseudo-obstrucción; enfermedad cardiovascular (no controlada), hepática o pulmonar; insuficiencia renal (creatinina plasmática >180 mcmol/); o valores analíticos alterados (clínicamente significativos)	PR (2 mg/d), n=249 PL, n=252  Se permiten laxantes de rescate (bisacodilo o enema) en pacientes sin DEC ≥3 días  <u>Duración:</u> 12 semanas de tratamiento, después de 2 semanas de rodaje (con PL), más una semana de seguimiento de los pacientes tratados con PR	<u>Variable primaria</u> Proporción de pacientes (%) con media ≥ 3 DEC / semana en las 12 semanas de tratamiento  <u>Variables secundarias</u> . Proporción de pacientes (%) con incremento medio ≥ 1 DEC/semana al final del tratamiento  . Proporción de pacientes (%) con ≥ 3 DEC / semana a las 4 semanas de tratamiento (variable diferente a otros estudios)  . Uso de laxantes de rescate: - nº comprimidos de bisacodilo (15 mg) / semana  . Gravedad de la sintomatología al final del tratamiento: reducción media de la puntuación global del cuestionario PAC-SYM <sup>(b)</sup>  . Impacto sobre la calidad de vida al final del tratamiento - reducción media de la puntuación global del cuestionario PAC- QOL <sup>(c)</sup>  - cuestionario SF-36 <sup>(d)</sup>  <u>Seguridad <sup>(e)</sup></u> . Porcentaje de pacientes (%) que experimentan algún	<b>Análisis por ITT</b> PR (2 mg): 33,3% PL: 10,3% p<0,001  PR(2 mg): 57,2% PL: 27,4% p<0,001  PR(2 mg): 34,5% PL: 11,1% p<0,001 (95% IC: 16,4- 30,5%)  PR(2 mg): -0,6 PL: 1,3 p<0,001  PR(2 mg): -0,7 PL: -0,4 p<0,001  PR(2 mg): -0,8 PL: -0,4 p<0,001  No se menciona en el estudio  PR(2 mg): 57,0% PL: 36,5%	<i>Comparador:</i> adecuado, aunque sería de utilidad disponer de estudios comparativos frente a otros laxantes  <i>Variable de medida (principal):</i> adecuada (criterios Roma III). Se incluye una variable secundaria adicional a los estudios pivotaes  <i>Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes:</i> inadecuados. Los pacientes incluidos no se corresponden exactamente con la población susceptible de ser tratada con PR según las indicaciones autorizadas. Pacientes asiáticos  <i>Otros sesgos o limitaciones:</i> corta duración, significación estadística limitada, la medida de los resultados del cuestionario PAC-QOL (impacto sobre la calidad de vida) es diferente a los estudios pivotaes, no se especifica si se aplica el cuestionario SF-36 (impacto sobre la calidad de vida)  . No se especifica la significación estadística de los resultados de seguridad  . Escasa aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

				<p>efecto adverso</p> <p>. Efectos adversos más frecuentes: - Alteraciones gastrointestinales - Cefaleas</p> <p>. Efectos adversos graves</p> <p>. Abandonos - Total</p> <p>- Por efectos adversos</p>	<p>PR(2 mg): 40,5% PL: 13,5% PR(2 mg): 12,4% PL: 2%</p> <p>PR(2 mg): 1,2% PL: 2%</p> <p>PR(2 mg): 7,2% PL: 8,3% PR(2 mg): 3,2% PL: 1,2%</p>		
<p>Muller-Lissner S et al. Neurogastroenterol Motil. 2010; 22(9):991-8.  (18)  (Estudio financiado por Johnson &amp; Johnson).</p>	<p>EC fase III, aleatorio, multicéntrico, doble ciego, grupos paralelos.  <u>Objetivo:</u> evaluar eficacia, seguridad e impacto sobre la calidad de vida de PR frente a PL en pacientes ≥65 años con ESC</p>	<p>N=305 (fase aleatoria) N=303(tratamiento) Edad: 64-95 años (media 76); 70% mujeres. Pacientes con ESC (tiempo medio 15 años)<sup>(a)</sup>. (se incluyen pacientes con diverticulosis no complicada) Población que no responde a otros laxantes: 55% Tratamiento laxante previo inadecuado: &gt;70%. <u>Criterios exclusión:</u> ESC por medicamentos o secundaria a alteraciones endocrinas, metabólicas o neurológicas, cirugía, alteraciones orgánicas del intestino delgado u otras causas; dolor abdominal.</p>	<p>PR (1 mg/d), n=76 PR (2 mg/d), n=75 PR (4 mg/d), n=79 PL, n=70</p> <p>Se permiten laxantes de rescate (bisacodilo o enema) en pacientes sin DEC ≥3 días Entre el 11,3 y 18,7% de los pacientes tomaron laxantes de rescate</p> <p><u>Duración:</u> 4 semanas de tratamiento, después de 2 semanas de rodaje (con PL)</p>	<p><u>Variable primaria</u> Proporción de pacientes (%) con media ≥ 3 DEC / semana en las 12 semanas de tratamiento</p> <p><u>Variables secundarias</u> . Proporción de pacientes (%) con incremento medio ≥ 1 DEC/semana al final del tratamiento</p> <p>. Gravedad de la sintomatología al final del tratamiento: proporción de pacientes (%) con reducción media ≥ 1 punto en el cuestionario PAC-SYM<sup>(b)</sup></p> <p>. Impacto sobre la calidad de vida al final del tratamiento - proporción de pacientes (%) con reducción media ≥ 1 punto en cuestionario PAC-QOL<sup>(c)</sup></p> <p>- cuestionario SF-36<sup>(d)</sup></p>	<p><b>Análisis por ITT</b> PR(1 mg): 39,5%<sup>§</sup> PR(2 mg): 32,0% PR(4 mg): 31,6% PL: 20,0% <sup>§</sup>p&lt;0,025 vs PL</p> <p>PR(1 mg):61,1%<sup>††</sup> PR(2 mg):56,9%<sup>§</sup> PR(4 mg):50,7%<sup>†††</sup> PL: 33,8% <sup>††</sup>p≤0,01 vs PL <sup>§</sup>p&lt;0,025 vs PL <sup>†††</sup>p≤0,05 vs PL</p> <p>PR (1 mg) vs PL<sup>†††</sup> PR (2 mg) vs PL<sup>†††</sup> PR (1 mg) vs PL<sup>†††</sup> <sup>†††</sup>p≤0,05 vs PL</p> <p>PR(1 mg): 48,5%<sup>§</sup> PR(2 mg): 29,0% PR(4 mg): 40,9% PL: 25,8% <sup>§</sup>p&lt;0,025 vs PL</p> <p>No se menciona en el</p>	<p><i>Comparador:</i> adecuado, aunque sería de utilidad disponer de estudios comparativos frente a otros laxantes</p> <p><i>Variable de medida (principal):</i> adecuada (criterios Roma III), aunque la presentación de los resultados es diferente a los estudios pivotaes. Las variables secundarias no son totalmente coincidentes con los estudios pivotaes.</p> <p><i>Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes:</i> inadecuados. Los pacientes incluidos no se corresponden exactamente con la población susceptible de ser tratada con PR según las indicaciones autorizadas.</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones:</i> corta duración, significación estadística limitada, la dosis de 4 mg/d no está autorizada, no se especifica si se aplica el cuestionario SF-36 (impacto sobre la calidad de vida). Los resultados no se presentan de forma clara ni precisa, ni coincidente con los estudios pivotaes; lo que dificulta la comparación con</p>	<p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI  
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 205/2013**

				<p><u>Seguridad</u> <sup>(e)</sup></p> <p>. Porcentaje de pacientes (%) que experimentan algún efecto adverso</p> <p>. Efectos adversos más frecuentes:</p> <p>- Alteraciones gastrointestinales</p> <p>- Cefaleas</p> <p>. Efectos adversos graves</p> <p>. Abandonos</p> <p>- Total</p> <p>- Por efectos adversos</p>	<p>estudio</p> <p>PR(1 mg): 48,7% PR(2 mg): 38,7% PR(4 mg): 47,5% PL: 44,4%</p> <p>PR(1 mg): 21,1% PR(2 mg): 6,6% PR(4 mg): 22,6% PL: 8,4%</p> <p>PR(1 mg): 6,6% PR(2 mg): 5,3% PR(4 mg): 8,8% PL: 4,2%</p> <p>PR(1 mg): 3,9% PR(2 mg): 6,7% PR(4 mg): 6,3% PL: 6,9%</p> <p>PR(1 mg): 9,2% PR(2 mg): 10,7% PR(4 mg): 13,9% PL: 10%</p> <p>PR(1 mg): 2,6% PR(2 mg): 5,3% PR(4 mg): 8,8% PL: 4,2%</p>	<p>los mismos. No se especifican datos numéricos ni porcentuales de las variables principales; y casi la totalidad de los datos presentados se obtienen de la evaluación de la EMA.</p> <p>. No se especifica la significación estadística de los resultados de seguridad</p> <p>. Escasa aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica</p>	
--	--	--	--	---	---	---	--

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.

(#) Aplicabilidad de los estudios: adecuación del comparador, la/s variable/s de medida y el/los criterios de inclusión y exclusión.

EC: ensayo clínico; PR: prucaloprida; PL: placebo; ESC: estreñimiento crónico; <sup>(a)</sup> Definido según criterios Roma III:  $\leq 2$  DEC / semana durante al menos 6 meses anteriores y además (en 25 % de las defecaciones), heces duras o muy duras y/o sensación de evacuación incompleta y/o dificultad de evacuación; DEC: deposiciones espontáneas (sin tratamiento laxante las 24 horas anteriores) y completas (sensación de evacuación completa); <sup>(b)</sup> PAC-SYM: *Patient's Assessment of Constipations Symptoms*: 12 ítems puntuados de 0-4 (ausencia de síntomas-muy graves); <sup>(c)</sup> PAC-QOL (*Patient's Assessment of Constipation-Quality of Life*): 28 ítems puntuados 0-4 (menor puntuación, mejor calidad de vida); <sup>(d)</sup> SF-36<sup>TM</sup> (*Short-Form General Health Survey*); NS: no significativo; <sup>(e)</sup> En ningún estudio se especifica la significación estadística de los resultados de seguridad.