



# Prucaloprida

---

**Prucalopride**



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Prucaloprida**

INFORME (4)

**2013**



# PRUCALOPRIDA

## Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

*Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.*

[www.cadime.es](http://www.cadime.es)

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

### **CADIME:**

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M<sup>a</sup> del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M<sup>a</sup> Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

**Revisores externos:** Francisco José Guerrero García. *Médico. Distrito de Atención Primaria Granada.* Beatriz García Robledo. *Farmacéutica. Servicios de Apoyo, Servicio Andaluz de Salud.*

**Fecha de finalización del informe:** marzo de 2013

**ISSN:** 2255-4491

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-04>

**Este documento puede citarse como:** Prucaloprida. Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: <sup>(\*)</sup>]; (4): [48 p.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-04>.

Disponible en: <http://www.cadime.es/es/informe.cfm?iid=66>

<sup>(\*)</sup>: fecha de consulta del informe

## Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

---

**Índice**

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>ANÁLISIS COMPARATIVO .....</b>	<b>27</b>
<b>LUGAR EN TERAPÉUTICA .....</b>	<b>28</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>48</b>

## Listado de abreviaturas

*EMA: European Medicines Agency.*

*EPAR: European Public Assessment Report.*

*NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence*

SNS: Sistema Nacional de Salud

ECA: ensayo clínico aleatorio.

ITT: intención de tratar

*IDIS: Iowa Drug Information Service*

*SIGN: Scottish Intercollegiate Network.*

PR: prucaloprida

DEC: deposiciones espontáneas y completas

*PAC-SYM: Patient's Assessment of Constipations Symptoms*

*PAC-QOL: Patient's Assessment of Constipation-Quality of Life*

SF-36<sup>TM</sup>: *Short-Form General Health Survey*



## Resumen

Prucaloprida es un nuevo agente procinético con actividad selectiva por el receptor de serotonina 5-HT<sub>4</sub>. Ha sido 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.

La metodología de evaluación se ha llevado a cabo realizando una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: *PubMed, Embase, Cochrane e IDIS*, a partir de la estrategia de búsqueda definida según la pregunta PICO. Así como en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos. Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible, utilizando los formatos adaptados del Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

No se dispone de estudios de prucaloprida frente a otros agentes procinéticos ni frente a laxantes, sino únicamente ensayos clínicos comparativos frente a placebo, así como algunos estudios de diseño abierto a largo plazo.

Los ensayos clínicos publicados han mostrado eficacia de prucaloprida para normalizar el número de deposiciones, reducir las necesidades de laxantes, mejorar la sintomatología del estreñimiento y el impacto sobre la calidad de vida, frente a placebo, en mujeres >18 años con estreñimiento crónico. En los estudios pivotaes la variable primaria, porcentaje de pacientes respondedores ( $\geq 3$  deposiciones espontáneas y completas / semana en las 12 semanas de tratamiento) fue del 23,6% en los tratados con prucaloprida de 2mg frente al 11,3% con placebo ( $p \leq 0,001$ ).

Los efectos adversos asociados a prucaloprida en estos ensayos clínicos fueron en general poco frecuentes y de escasa gravedad, siendo los principales: cefaleas (11,3%) y alteraciones gastrointestinales: náuseas (8,6%), diarrea (6%) y dolor abdominal (3,2%).

Estos ensayos presentan, sin embargo, algunas limitaciones que dificultan la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica, relacionadas –principalmente– con los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, los cuales no se corresponden con la población susceptible de ser tratada según las indicaciones autorizadas. Además, son de corta duración (<12 semanas) y proporcionan escasa información sobre la seguridad del medicamento.

Estudios a más largo plazo, concluyen que la satisfacción de los pacientes tratados con prucaloprida en cuanto a sus hábitos de defecación y el impacto sobre su calidad de vida (medido con el cuestionario PAC-QOL), se mantienen hasta los 18 meses de tratamiento. No obstante, en estos estudios se produjeron elevados porcentajes de abandono a lo largo de los mismos y fueron finalizados prematuramente por el

laboratorio. Igualmente, presentan también numerosos inconvenientes y limitaciones, relacionados con la selección de los pacientes, la dosificación y las variables de medida, que reducen la utilidad de sus conclusiones.

Cabe destacar la insuficiente información sobre la eficacia y seguridad de prucaloprida 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.

Teniendo en cuenta las evidencias disponibles, puede concluirse que la **información es insuficiente** para valorar el lugar de prucaloprida en la terapéutica del estreñimiento crónico, siendo recomendable la realización de estudios comparativos frente a tratamientos activos, especialmente a largo plazo, que permitan resolver las cuestiones aún pendientes y determinar de forma definitiva su lugar en la terapéutica.

## Summary

Prucalopride is a selective, high-affinity serotonin (5-HT<sub>4</sub>) receptor agonist with enterokinetic activities. It has been approved for the symptomatic treatment of chronic constipation in women in whom laxatives fail to provide adequate relief. It is excluded from the NHS pharmaceutical services provision.

The first choice in treating chronic constipation is a change of diet and when this measure is not effective bulk-forming laxatives are recommended, and osmotic laxatives as an alternative. Treatment options for oral laxatives resistant cases would be suppositories or enemas, and in extreme cases, invasive procedures.

Evaluation methodology has been performed conducting a systematic literature search in *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* and *IDIS* databases, taking into account the search strategy defined by PICO question. As well as in other secondary bibliographic sources of evidence-based medicine, therapeutic bulletins and national and international drug agencies. Following the critical reading and literature review, a synthesis of the available scientific evidence is carried out using the format adapted by the Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

There are no studies available comparing prucalopride with other prokinetic agents or laxatives. There are only comparative clinical trials against placebo and some long-term open-label studies.

Published clinical trials have shown the efficacy of prucalopride *versus* placebo in normalising the number of bowel movements, reducing the need for laxatives and improving the severity of symptoms and the impact on life quality in women over 18 suffering chronic constipation. The results from the pivotal studies show that the primary efficacy endpoint (proportion of patients who had at least three or more spontaneous complete bowel movement per week at the end of the 12 week treatment), was 23.6% of patients receiving prucalopride 2 mg, compared to 11.3% of placebo patients ( $p \leq 0,001$ ).

Adverse events associated with prucalopride in these clinical trials were generally infrequent and not severe, mainly headache (11.3%) and gastrointestinal disorders: nausea (8.6%), diarrhoea (6%) and abdominal pain (3.2%).

These trials have, however, limitations that hinder the extrapolation of the results to clinical practice, mainly related to the inclusion and exclusion criteria of patients which do not match the population likely to be treated according to the approved guidelines. In addition, the trials are short-term (<12 weeks) and provide little information regarding the safety of the drug.

Longer-term studies conclude that satisfaction of patients treated with prucalopride, regarding bowel habits and the impact on their quality of life (measured by PAC-QOL questionnaire) is maintained over the 18 months treatment. However, a high withdrawal rate was observed along the trials and these were prematurely ended by the laboratory. In addition, the trials present numerous disadvantages and limitations related to patient selection, dosage and measuring variables, which reduce utility of conclusions.

It is worth stressing the lack of information on efficacy and safety of prucalopride at long-term and in certain groups of patients, as well as its potential cardiovascular risk, which becomes especially important when it comes to prokinetic agents.

Taking into account all available evidence, it may be concluded that the **information is insufficient** to assess the place of prucalopride in the treatment of chronic constipation, and thus, the conduction of comparative studies *versus* active treatments is recommended, especially long-term studies, that may enable to resolve the remaining outstanding issues and definitely determine its place in therapy.

## Introducción

### Calificación\*



**No valorable. Información insuficiente**

### Descripción del medicamento

**Nombre genérico:** Prucaloprida (DCI)

**Tipo de Novedad:** Nuevo principio activo

**Grupo terapéutico. Denominación:** Otros laxantes

**Código ATC:** A06AX

**Nombre comercial:** Resolor®

**Laboratorio:** Shire-Movetis NV (Shire Pharmaceuticals Ibérica, S.L.)

**Vía de administración:** Oral

**Fecha autorización EMA:** 15/10/2009

**Fecha de autorización en España y procedimiento de registro:** 25/01/2011, procedimiento centralizado.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Excluido de la prestación farmacéutica del SNS.

**Fecha de comercialización:** junio 2012

\*

	<b>No valorable. Información insuficiente:</b> 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.
	<b>No supone un avance terapéutico:</b> La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.
	<b>Aporta en situaciones concretas:</b> La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.
	<b>Modesta mejora terapéutica:</b> La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.
	<b>Importante mejora terapéutica:</b> La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

**Presentaciones y precios:**

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
Comprimidos (1 mg) recubiertos con película	28 comprimidos / envase	62,51 €
Comprimidos (2 mg) recubiertos con película	28 comprimidos / envase	96,16 €

**Características del medicamento****Indicaciones clínicas aprobadas**

Tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las que el tratamiento con laxantes no proporciona un alivio adecuado (1,2).

**Posología, forma de administración**

La dosis recomendada es 2 mg una vez al día; y en mayores de 65 años, comenzar con 1 mg una vez al día y en caso necesario, aumentar a 2 mg al día. Puede administrarse con o sin alimentos, a cualquier hora del día (1).

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 (1).

En caso de que la administración de prucaloprida (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 (1).

**Condiciones especiales de uso**

No se dispone de información sobre el uso de PR en varones ni en menores de 18 años, por lo que no se recomienda su uso en ellos.

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 (1).

PR se encuentra contraindicada en pacientes con insuficiencia renal que requieran diálisis y en aquéllos con perforación u obstrucción intestinal debida a trastorno funcional o estructural de la pared intestinal (1). Así como en pacientes tratados con otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (1).

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 (1).

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 (1).

En caso de diarrea grave, podría verse disminuida la eficacia de los anticonceptivos, recomendándose el uso de un método anticonceptivo adicional en pacientes tratados con PR.

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 (1).

**Mecanismo de acción**

La PR es un agente procinético (dihidro-benzofuran-carboxamida), con actividad agonista muy específica 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 (1,2).

***Farmacocinética***

La 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%. 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 semivida terminal es de aproximadamente un día. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días tras dosis repetidas de 2 mg (1).

## Estreñimiento crónico

El estreñimiento crónico (EC) es una alteración del tracto gastrointestinal muy frecuente que puede afectar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes (3,4) y asociarse a complicaciones como hemorroides o fisura anal, entre otras, que podrían llegar a ser especialmente problemáticas en personas mayores (5-7).

Los datos disponibles sobre la prevalencia del EC presentan importantes variaciones, dependiendo de los criterios utilizados para su definición (3,4,7). De forma general, se ha estimado una prevalencia del 10-15% en los países desarrollados (3); y en Europa, se calcula que lo padece un 5-15% de la población, con mayor prevalencia en España y el sur de UK (2). Su frecuencia en mujeres es aproximadamente el doble que en hombres y aumenta con la edad, especialmente a partir de los 60 años, pudiendo llegar a afectar a un 20% de las personas mayores, sobre todo en los residentes en centros sociosanitarios (3,5-9).

El EC 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 (6,7,9). También puede ser secundario a una enfermedad orgánica o funcional o bien, de origen medicamentoso (5,7-9). 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 (4-6,8,9).

El EC resulta difícil de definir, porque su diagnóstico se establece –principalmente- a partir de la evaluación de la sintomatología por parte de los propios pacientes; sujeta a la subjetividad de los mismos y con bastante variabilidad interindividual (5-7). Sin embargo, para su definición se dispone de los criterios Roma III, que han sido ampliamente aceptados, consensuados y recomendados a nivel internacional (Tabla 1).

Tabla 1.- Criterios Roma III para la definición del estreñimiento crónico funcional (\*)  
(Tomada de 4,10)

<p>- Presencia de al menos 2 de los siguientes criterios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Dificultad excesiva para defecar (#)</li> <li>. Heces duras, desiguales o grumosas (#)</li> <li>. Sensación de evacuación incompleta (#)</li> <li>. Sensación de obstrucción y/o bloqueo anorectal (#)</li> <li>. Necesidad de manipulación manual para facilitar la defecación (#)</li> <li>. Menos de 3 deposiciones por semana</li> </ul> <p>- Raramente se produce una deposición en ausencia de laxantes</p> <p>- Condiciones insuficientes para diagnosticar síndrome del intestino irritable</p>
---

(\*) Estas condiciones deben cumplirse de forma continuada durante los últimos 3 meses y la sintomatología haber aparecido al menos 6 meses antes de establecer el diagnóstico

(#) Al menos un 25% de las deposiciones

### **Tratamiento**

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 (4,6,7,10-12).

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 (4,7,10). 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 (4,6,7,10).

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 (6,7,10,12). En casos extremos, puede recurrirse a procedimientos invasivos como la extracción manual y como última opción en determinados casos, a la cirugía (10).

En caso de estreñimiento crónico refractario a todos los laxantes disponibles se recomienda analizar posibles causas secundarias desencadenantes: patología orgánica, funcional o medicamentosa (4).

## Objetivos

### **Objetivos principales**

- En función de la evidencia científica disponible, evaluar la eficacia y seguridad de prucaloprida frente a placebo, en el tratamiento del estreñimiento crónico en mujeres, cuando los laxantes habituales no proporcionan un alivio adecuado.

### **Objetivos secundarios**

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de prucaloprida en la terapéutica del estreñimiento, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (13).
- Identificar qué lugar ocupa la prucaloprida en la terapia del estreñimiento crónico.

## **Criterios de selección de la bibliografía**

### ***Criterios de inclusión***

Población: pacientes con estreñimiento crónico idiopático

Diagnóstico: mantener de forma continuada -durante al menos tres meses a lo largo de los 12 meses anteriores al diagnóstico- al menos tres de las siguientes condiciones: dificultad excesiva y permanente para defecar, deposiciones poco frecuentes (menos de 2-3/semana), heces duras, desiguales o grumosas, sensación de evacuación incompleta y presencia de dolor, hinchazón y/o malestar abdominal.

Intervención: tratamiento con prucaloprida

Comparación: placebo

PR es el primer procinético autorizado para el tratamiento del estreñimiento. Se encuentra indicada en el estreñimiento crónico cuando los laxantes han sido ineficaces. Las técnicas invasivas ocasionan un efecto rápido agudo cuando ya hay impactación fecal pero se desaconseja su uso a largo plazo. Por tanto, se considera que ninguno de estos tratamientos constituiría un comparador de referencia adecuado para la evaluación de PR en la indicación autorizada.

Resultados:

- Eficacia: normalización del estreñimiento.

Criterios de medida: aumento del número de deposiciones espontáneas y completas (al menos 3/semana) (variable primaria) y satisfacción de los pacientes con sus hábitos de defecación (variables secundarias): mejora de la sintomatología y de la calidad de vida (criterios Roma III).

- Seguridad: Efectos adversos frecuentes, acumulativos, graves, relevantes para la tolerabilidad del medicamento y/o considerados importantes por los pacientes. Se incluyen los abandonos por efectos adversos.

Diseño:

- Se incluyen ensayos clínicos aleatorios, estudios de no inferioridad, estudios de intervención no controlados, estudios de comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales o de seguimiento, informe de evaluación de la EMA (discusión científica o EPAR), evaluaciones o revisiones del medicamento de fuentes de reconocido prestigio.

- Idiomas: español, inglés, francés, italiano o portugués.

### ***Criterios de exclusión***

Estudios no publicados a texto completo (salvo los incluidos en el EPAR de la EMA), editoriales, cartas, descripción o notificación de casos, estudios farmacológicos y/o en animales, revisiones descriptivas, artículos de prensa.

## **Estrategia documental (Anexo A)**

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos: *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* e *IDIS*, a partir de la estrategia de búsqueda definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

## **Selección de la bibliografía**

Se realiza una primera selección de los artículos por título y/o resumen y posteriormente, se realiza una lectura a texto completo y se excluyen los documentos que no cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos.

De forma complementaria, se revisa de forma manual la bibliografía de los artículos seleccionados, con el objetivo de localizar posibles referencias de relevancia, que pudieran no haberse localizado en la búsqueda sistemática.

### ***Evaluación de la calidad de los estudios.***

La evaluación de la validez interna de los ensayos clínicos seleccionados para la evaluación del nuevo medicamento y la significación de sus resultados se establece aplicando la escala de Jadad. Por su parte, para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza el cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

## Resultados

### **Resultados de la búsqueda bibliográfica (Anexo B)**

En las bases de datos consultadas, se localizan un total de 109 artículos de los cuales 30 son repetidos. En la primera selección por título y/o resumen, se eliminan 76 y, tras la lectura del texto completo, se eliminan 4 más. Resultando finalmente, un total de 8 artículos seleccionados, que cumplen los criterios de inclusión previamente establecidos y que incluyen: 3 ensayos clínicos pivotaes (en pacientes caucásicos) (14-16), un ensayo clínico en pacientes asiáticos (17), otro en ancianos (18), un estudio de seguridad (19), un estudio de seguimiento de diseño abierto (que analiza los datos de los 3 ensayos pivotaes) (20) y una revisión sistemática/meta-análisis sobre laxantes en estreñimiento crónico (21).

A partir de la búsqueda bibliográfica realizada en otras fuentes documentales, se selecciona el EPAR de la EMA (2). También se seleccionan algunas evaluaciones de prucaloprida publicadas en fuentes de reconocido prestigio (3,5,8,9,22-25), entre las que cabe destacar una revisión del NICE (26).

#### ***Motivos de exclusión de artículos***

Los artículos excluidos presentan alguna de las siguientes características o condiciones: repetidos, disponibles en otras fuentes, revisiones descriptivas de PR, revisiones no sistemáticas, estudios sobre PR en situaciones clínicas que no se evalúan en este informe o que no se encuentran entre las indicaciones autorizadas, estudios experimentales, estudios preclínicos, estudios farmacológicos, estudios de ajuste de dosis, editoriales, resúmenes o comunicaciones a congresos no publicados a texto completo, cartas.

### **Evidencia disponible (Anexo C)**

#### ***Descripción de los estudios***

No se dispone de ensayos comparativos de PR frente a otros tratamientos activos: laxantes o agentes procinéticos. Algunos estudios de seguimiento de diseño abierto, presentan evidencias sobre la eficacia y seguridad de PR a largo plazo (2,20). No se dispone de estudios frente a placebo de duración superior a 12 semanas.

- Se dispone de tres ensayos clínicos pivotaes en fase III, aleatorios, multicéntricos, doble ciego, con diseño de grupos paralelos y 12 semanas de duración (14-16). Incluyeron un total de 1.999 pacientes (n=628, 720 y 651) entre 17-95 años (media 47), mayoritariamente mujeres (87,9%), que padecían estreñimiento crónico (tiempo medio de 20 años), sin causa yatrógena, 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 y 4 mg/d) 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 (>3 DEC / semana) las primeras 4 semanas de tratamiento y entre las semanas 5-8 y 9-12. Los datos relativos a la variable principal (presencia y número de deposiciones y si fueron o no espontáneas y completas) son anotados diariamente por los propios pacientes y las visitas de seguimiento están programadas en las semanas 2, 4, 8 y 12.

Entre las variables secundarias:

- La proporción de pacientes con un incremento medio de al menos una DEC/semana.
- La gravedad y mejoría global de la sintomatología de la enfermedad (número de DEC /semana, tiempo hasta la primera DEC tras el inicio del tratamiento, consistencia de las heces, gravedad de la distensión abdominal, dolor, hinchazón, necesidad de laxantes de rescate, etc) valorada por los pacientes a partir del cuestionario PAC-SYM (*Patient's Assessment of Constipations Symptoms*), que cumplimentan al inicio del tratamiento y en las visitas programadas (semanas 2, 4, 8 y 12). Este cuestionario agrupa en 3 subescalas 12 ítems relacionados con la sintomatología, que son valorados por los pacientes en una escala de 5 puntos (0 a 4) como: ausente, ligera, moderada, grave y muy grave. La medida final de los resultados obtenidos se presenta como la reducción media de la puntuación global de la sintomatología (mayor puntuación total significa mayor gravedad).
- El impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (satisfacción con el tratamiento en relación a la mejoría de los hábitos de defecación, malestar general físico y psicosocial, estado de inquietud o ansiedad, etc) es valorado mediante el cuestionario PAC-QOL (*Patient's Assessment of Constipation-Quality of Life*), que presenta 28 ítems, cada uno de los cuales se valora con 5 puntos (0 a 4) de mayor a menor satisfacción con el tratamiento (mejor a peor calidad de vida). La variable final de medida presentada es la proporción de pacientes (%) con una reducción media  $\geq 1$  punto en el cuestionario PAC-QOL.
- En algunos estudios se aplica también el cuestionario de 36 ítems SF-36™ (*Short-Form General Health Survey*) para medir el estado de salud general (físico y mental) de los pacientes; que presenta una escala de 0 a 100, donde mayor puntuación final significa mejor estado de salud.

- Recientemente, se ha publicado otro estudio de protocolo prácticamente idéntico al de los estudios pivotaes (multicéntrico, fase III, aleatorio, doble-ciego, placebo, grupos paralelos) realizado en pacientes asiáticos (17). En la fase aleatoria se incluyeron 507 pacientes, tras 2 semanas previas de lavado sin tratamiento, para la preselección de los pacientes, 501 son distribuidos en dos grupos de tratamiento: PR (2 mg) y placebo. La duración del tratamiento fué de 12 semanas, más una semana de seguimiento de los pacientes tratados con PR (contacto telefónico); y las características y patología de los pacientes son similares a los estudios pivotaes, aunque en este caso, la edad media de los pacientes es de 41,6 años (no se incluyen mayores de 65 años) y la duración media del estreñimiento es de 12,9 años. El 70% de los pacientes incluidos habían recibido algún tratamiento laxante con anterioridad y el 77% de éstos declaraban una respuesta inadecuada al mismo. Las variables – primarias y secundarias- analizadas en este estudio son también coincidentes con las de los estudios pivotaes; si bien en este caso, se incluye como variable secundaria el porcentaje de pacientes que alcanzan  $\geq 3$  DEC / semana las primeras 4 semanas de tratamiento.

- Otro estudio de diseño similar a los anteriores (fase III, aleatorio, doble-ciego, grupos paralelos) (18), incluye 305 pacientes (303 en la fase doble-ciego) de 64-95 años (media

76) y compara PR (1, 2 y 4 mg/día) frente a placebo durante 4 semanas (tras un período de lavado de 2 semanas con placebo). Los pacientes presentaban estreñimiento crónico ( $\leq 2$  DEC/semana) durante aproximadamente 20 años, y un 80% de los mismos declaraban no haber tenido un alivio adecuado del estreñimiento con los tratamientos laxantes. La mayoría de los pacientes eran mujeres (70%), con mayor proporción en los grupos tratados con PR (68-76%) que en los de placebo (58%). La dosis de 1 mg de PR se incluye debido a que los datos farmacocinéticos indican que en los ancianos, puede ser necesaria una reducción de la dosis de PR (2). La variable principal es similar a los estudios pivotaes (porcentaje de pacientes que alcanzan  $\geq 3$  DEC / semana durante las 4 semanas de tratamiento); y las variables secundarias son en su mayoría coincidentes con las de los estudios pivotaes, aunque se incluyen algunas diferentes como: la frecuencia media semanal de DEC, de deposiciones espontáneas y de deposiciones totales.

- Se dispone de otro estudio de dosis en fase II, aleatorio, doble-ciego, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de PR (0,5, 1 y 2 mg/d) frente a placebo, en pacientes ancianos (>65 años) con cierto riesgo cardiovascular (19). La duración del estudio es de 4 semanas e incluye 89 pacientes ingresados en residencias (edad media 83 años), que en su mayoría (87,7%) presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los pacientes padecían estreñimiento y habían sido tratados con laxantes las 4 semanas anteriores a su incorporación al estudio. El seguimiento de los pacientes se realiza mediante un cuestionario para detectar los efectos adversos, además de analíticas de sangre y orina, control de los signos vitales (pulsaciones, tensión arterial, etc), ECG y monitorización continuada mediante Holter; con el objetivo de determinar los efectos adversos graves y/o abandonos prematuros del tratamiento y en particular, posibles cambios hemodinámicos o electrocardiográficos, concretamente, arritmias o prolongación del intervalo QT.

- 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 (20). La dosificación de PR (0-4 mg/d) es variable a lo largo del seguimiento, pudiendo ser modificada -según criterio de los propios pacientes- en función de la respuesta obtenida y la tolerabilidad del tratamiento.

La variable principal de medida de la eficacia de PR fue el cuestionario de calidad de vida PAC-QOL (cumplimentado por los pacientes cada 3 meses), para valorar la satisfacción de los pacientes con el tratamiento en cuanto a los hábitos de defecación. También se valoró la necesidad de utilizar laxantes de rescate y las razones que motivaron los abandonos del tratamiento con PR, siendo estos datos anotados diariamente por los propios pacientes.

- Se dispone también de una revisión sistemática y meta-análisis sobre el uso de laxantes y otras terapias farmacológicas en el tratamiento del estreñimiento crónico (21), en el que se analizan 21 ensayos clínicos frente a placebo, siete de los cuales se refieren a PR, entre los que se incluyen los tres ensayos pivotaes (14-16) y el ensayo en pacientes ancianos (18).

- En general, la evaluación de la seguridad de PR es similar en todos los estudios, realizando un seguimiento de los pacientes -con periodicidad y métodos diferentes-, que incluye analíticas de sangre y orina, exploración física y control de los signos vitales (pulsaciones, tensión arterial, etc) y ECG. Con el objetivo de detectar los efectos adversos asociados al tratamiento y especialmente, posibles alteraciones hemodinámicas o electrocardiográficas; más concretamente, arritmias o prolongación del intervalo QT (calificado según los criterios EMA como: normal, límite o prolongado).

Las principales variables de seguridad presentadas en los estudios son: porcentaje de pacientes que experimentan algún efecto adverso, efectos adversos más frecuentes, efectos adversos graves y abandonos prematuros del tratamiento (totales y por efectos adversos).

### **Calidad de los estudios**

Todos los ensayos clínicos presentan una puntuación >3 en la Escala Jadad que valora la calidad metodológica intrínseca.

En cuanto a su aplicabilidad, en general puede considerarse adecuada la comparación frente a placebo, dada la ausencia de opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del estreñimiento crónico refractario a los laxantes.

La variable principal de medida de los estudios puede considerarse también adecuada, ya que se ajusta a los criterios Roma III de diagnóstico del estreñimiento crónico; si bien en alguno de los estudios la medida de los resultados resulta confusa (18).

Por el contrario, los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes no se consideran adecuados, ya que los pacientes analizados no representan la población susceptible de ser tratada con PR en la práctica clínica, en función de las indicaciones autorizadas.

Además, los estudios presentan numerosas limitaciones y factores de sesgo que reducen la aplicabilidad de sus resultados a la práctica clínica (Anexo c).

### **Resultados de eficacia (Anexo C)**

Los resultados de eficacia solo pueden establecerse frente a placebo al carecer de ensayos frente a comparador activo.

Los tres estudios pivotaes (14-16) y el estudio en pacientes <65 años (17) presentan resultados muy similares en prácticamente todas las variables analizadas (análisis por ITT). En lo relativo a la variable primaria, el porcentaje de pacientes respondedores ( $\geq 3$  DEC / semana al finalizar las 12 semanas de tratamiento) fue mayor en todos los grupos tratados con PR que en los tratados con placebo; con diferencias significativas entre ambas dosis de PR y placebo, pero no entre ellas (Tabla 2). Los resultados obtenidos a las 4 y las 12 semanas de tratamiento fueron comparables en todos los estudios. En el estudio realizado en pacientes >65 años (18), no se especifican los datos globales de la variable primaria en cada grupo al final del tratamiento, sino los datos parciales obtenidos cada semana, en forma gráfica. Los resultados de dicha variable al finalizar las 4 semanas de tratamiento, presentan diferencias significativas frente a placebo sólo en el grupo de PR (1 mg) (Tabla 2).

Tabla 2.- Porcentaje de pacientes respondedores ( $\geq 3$  DEC / semana al finalizar el tratamiento) en los estudios analizados.

Referencia estudios	Duración del tratamiento	Grupos de tratamiento			
		Placebo	PR (1 mg)	PR (2 mg)	PR (4 mg)
(14-16) (*)	12 semanas	11,3%	-	23,6% (**)	24,7% (**)
(17)	12 semanas	10,3%	-	33,3% (**)	-
(18)	4 semanas	20%	39,5% (***)	32%	31,6%

(\*) Análisis conjunto de los datos de los tres estudios pivotaes. Tomado del EPAR de la EMA (2)

(\*\*)  $p < 0,001$  vs placebo

(\*\*\*)  $p < 0,025$  vs placebo

Todos los estudios (14-18) presentan diferencias significativas entre los grupos tratados con PR y los tratados con placebo, en el porcentaje de pacientes con un incremento medio  $\geq 1$  DEC/semana al final del tratamiento (variable secundaria preferente); si bien, los valores de significación estadística son diferentes según los estudios y la dosis de PR (Tabla 3).



Tabla 3.- Porcentaje de pacientes con un incremento medio  $\geq 1$  DEC/semana al final del tratamiento en los estudios analizados

Referencia estudios	Duración del tratamiento	Grupos de tratamiento			
		Placebo	PR (1 mg)	PR (2 mg)	PR (4 mg)
(14-16) (*)	12 semanas	24,6%	-	43,1% (**)	47% (**)
(17)	12 semanas	27,4%	-	57,2% (**)	-
(18)	4 semanas	33,8%	61,1% (***)	56,9% (***)	50,7% (***)

(\*) Análisis conjunto de los datos de los tres estudios pivotaes. Tomado del EPAR de la EMA (2)

(\*\*)  $p < 0,001$  vs placebo

(\*\*\*)  $p < 0,01$  (PR 1 mg),  $p < 0,025$  (PR 2 mg) y  $p < 0,05$  (PR 4 mg)

El incremento medio de DEC / semana, los requerimientos de laxantes de rescate y el resto de variables secundarias analizadas en los estudios (14-17), incluyendo los datos relativos a la percepción de la gravedad del estreñimiento y la sintomatología (cuestionario PAC-SYM) y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes (cuestionario PAC-QOL), presentan también diferencias significativas en los grupos de pacientes tratados con PR frente a los tratados con placebo (Anexo c). Por el contrario, los resultados obtenidos con el cuestionario SF-36 (medida del impacto sobre la calidad de vida), no son en general favorables para PR, mostrando datos positivos (diferencias significativas) sólo para algunos de los parámetros analizados (25).

En el estudio realizado en  $> 65$  años (18), también se describen diferencias significativas entre los grupos tratados con PR y los tratados con placebo en el incremento medio de DEC / semana y la proporción de pacientes con una reducción media  $\geq 1$  punto en cuestionario PAC-SYM. En cambio, la proporción de pacientes con una reducción media  $\geq 1$  punto en cuestionario PAC-QOL presentó diferencias significativas frente a placebo sólo para PR (1 mg). No se presentan datos relativos a los requerimientos de laxantes de rescate. Prácticamente todos los resultados de las variables secundarias presentadas en este estudio hacen referencia a los valores de "p" o significación estadística, sin especificar datos numéricos o porcentuales de cada grupo de tratamiento.

Los resultados del meta-análisis de ensayos clínicos sobre el tratamiento del estreñimiento crónico, muestran que el 71,1% del total de pacientes tratados con PR en los estudios analizados (1.288 / 1.796) no respondieron adecuadamente al tratamiento, frente al 86,7% de los tratados con placebo (731/843) (RR=0,82; 95% IC: 0,76-0,88 y NNT=6; 95% IC: 5-9) (21).

El estudio de diseño abierto realizado en algunos de los pacientes que finalizaron los estudios pivotaes (20), concluye que los resultados obtenidos en dichos estudios, en relación a 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 mantienen hasta los 18 meses de tratamiento; mayoritariamente, en los pacientes que respondieron positivamente durante las primeras 4 semanas. Según los resultados presentados en el estudio, el porcentaje global de pacientes con una reducción media  $\geq 1$  punto en el cuestionario PAC-QOL es del 67,4% a los 18 meses de tratamiento con PR; frente al 43,4% al final del tratamiento aleatorio (semana 12). El requerimiento de laxantes de rescate en pacientes tratados con PR fue ligeramente superior al 50%: a los 8 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que no habían utilizado laxantes de rescate fue el 49,3% y en el 3<sup>er</sup> mes, el 40,8%. Cabe señalar que a los 12 meses de tratamiento, sólo permanecían en los estudios el 54,2% de los pacientes, a los 18 meses el 35,5% y a partir de los 24 meses el 14,8%. La mayoría de los pacientes (44,5%) no finalizaron el período de seguimiento previsto al detener el laboratorio la investigación sobre el medicamento (20,26). Otros motivos

de abandonos del tratamiento con PR fueron: la ineficacia del mismo (20%), la revocación del consentimiento (14%), los efectos adversos (8%), la pérdida del contacto con los pacientes (6,9%) y otras razones (4,1%), entre las que se incluyen: incumplimiento del tratamiento, pacientes asintomáticos y pacientes que dejan de ser “candidatos” al tratamiento.

## **Resultados de seguridad** (Anexo C; Anexo D)

### ***Reacciones adversas***

El porcentaje de pacientes tratados con PR que experimentan algún efecto adverso en los ensayos clínicos oscila entre: 48,7%-70,8% (PR 1 mg), 38,7%-81% (PR 2 mg), 47,5%-78,4% (PR 4mg); frente a 36,5%-71,3% en los tratados con placebo (14-19).

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia (10%-20% de pacientes) a PR en los ensayos clínicos frente a placebo, habitualmente leves-moderados son: 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%) (2). Otros efectos adversos relativamente frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) son: 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 (1,2,8).

Los efectos adversos suelen aparecer –mayoritariamente- los primeros días de tratamiento y desaparecer a lo largo del mismo; de hecho, a partir del primer día no se describen diferencias sustanciales en este sentido entre PR (59,8%) y placebo (58,7%) (2).

Aunque los efectos adversos constituyen el principal motivo de abandonos del tratamiento con PR en los estudios, en general, la proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por esta causa es relativamente baja: 7,1% en los ensayos clínicos (en mayor proporción con PR 4 mg) frente al 2,8% con placebo, y 8,3% en los estudios abiertos a largo plazo (2,14-18,20) (Tabla 4). Los efectos adversos que se asocian a mayor porcentaje de abandonos son también los más frecuentes: cefalea (1%) y alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal (1,2%), diarrea (1,2%), náuseas (0,9%) y vómitos (14-18,20).

Tabla 4.- Porcentaje de abandonos del tratamiento en los estudios analizados

<b>Grupos de tratamiento</b>		<i>Placebo</i>	<i>PR (1 mg)</i>	<i>PR (2 mg)</i>	<i>PR (4 mg)</i>
<b>Abandonos</b>	Total	10%-14%	9,2%	7,2%-17%	14%-23%
	Por efectos adversos	1,2%-6,7%	2,6%	3,2%-8,2%	6%-15,1%
<b>Referencia estudios</b>		(c,d,e,f,i)	(f)	(c,d,e,f,i)	(c,d,e,f)

Según los resultados del meta-análisis sobre laxantes en estreñimiento crónico, en general, la incidencia de efectos adversos asociados a PR en los ensayos clínicos evaluados, es mayor que en los pacientes tratados con placebo (RR=1,14; 95% IC: 1,05-1,24 y NNH=10; 95% IC: 6-29). Asimismo, la incidencia de los efectos adversos más frecuentes fue superior en los pacientes tratados con PR frente a placebo: cefaleas (RR=1,7; 95% IC: 1,25-2,31), náuseas (RR=1,98; 95% IC: 1,39-2,82) y diarrea (RR=2,72; 95% IC: 1,8-4,13). Mientras que los efectos adversos graves, no presentaron diferencias significativas entre PR y placebo (RR=0,88; 95% IC: 0,58-1,34) (21). En los estudios abiertos, la incidencia de efectos adversos graves fue más elevada (9,5%) (2); y en todos los casos, éstos fueron más frecuentes en pacientes tratados con PR (4 mg). Los efectos adversos graves de mayor incidencia fueron las alteraciones gastrointestinales (1,9%) y en particular, el dolor abdominal (2).

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 (2). 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), 0,7% (PR 2 mg) y 1,9% (PR 4 mg), frente a 0,7% (placebo); si bien la mayoría de los pacientes continuaron con el tratamiento (1).

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 (2). Por otra parte, los resultados de varios estudios relacionados con la seguridad de PR, concluyen que, al contrario que otros agentes procinéticos, el medicamento no altera prácticamente el intervalo QT, ni otros parámetros del ECG (2). Coincidiendo con estos datos, en el ensayo clínico de seguridad realizado en pacientes > 65 años con riesgo cardiovascular (19), no se observan diferencias entre PR y placebo en los parámetros hemodinámicos o electrocardiográficos, ni en la incidencia o tipo de arritmias (seguimiento continuado con Holter).

En algunos ensayos clínicos se observó mayor número de efectos adversos posiblemente relacionados con la existencia de prolactinemia (tumores, tensión y dolor en las mamas) en pacientes tratados con PR; aunque prácticamente, sin diferencias porcentuales frente a placebo. Por otra parte, en estudios preclínicos en animales, la PR se ha asociado a tumores de hígado y tiroides (5).

### ***Interacciones***

La PR presenta bajo potencial de interacciones farmacocinéticas y no se han observado interacciones con los alimentos (1).

Eventualmente, medicamentos que modifiquen el tránsito intestinal (agentes atropínicos e inhibidores de la acetilcolinesterasa) podrían presentar interacciones farmacodinámicas con PR (5).

## Discusión

- La PR no se ha comparado frente a otros tratamientos laxantes en ninguno de los estudios; si bien, hay que tener en cuenta la dificultad para definir una opción terapéutica de referencia para el tratamiento del estreñimiento crónico refractario a otros laxantes. Las alternativas disponibles para estos casos serían procedimientos invasivos (extracción manual o cirugía); que proporcionan un alivio temporal y no se recomiendan a largo plazo (8,23,26).

- Los estudios realizados con PR se iniciaron hace una década, pero la investigación fue suspendida por el laboratorio ante la necesidad de ampliar la investigación sobre su seguridad. Dicha investigación fue reiniciada a instancias del laboratorio que adquirió y comercializó PR, publicándose los principales estudios con posterioridad (23). En este sentido, cabe señalar que algunos de los tratamientos laxantes utilizados en la actualidad, no son coincidentes en su totalidad con los de entonces (22,23).

- En ninguno de los estudios disponibles se evalúan las eventuales complicaciones clínicas del estreñimiento y los posibles efectos del tratamiento sobre las mismas.

- Los **ensayos clínicos** realizados con PR presentan algunas limitaciones que dificultan la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica, relacionadas – principalmente- con los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, su corta duración y la escasa información sobre la seguridad del medicamento.

. Los **criterios de inclusión** de los ensayos clínicos han sido cuestionados, al no ser los pacientes representativos de la población susceptible de ser tratada según las indicaciones autorizadas para PR (25,26). Además, la población incluida presenta un amplio rango de edad: de 18 a 95 años (21,24).

El uso previo de laxantes no constituye un criterio de inclusión de los estudios y no todos los pacientes tenían estreñimiento refractario a los mismos (8,22,24,25): un 14,9% no habían tomado ningún laxante con anterioridad y de los que lo habían tomado, un 17,4% declaraban haber tenido una respuesta favorable al mismo (5,9). No en todos los estudios se especifica el porcentaje de pacientes tratados previamente con laxantes, qué tratamiento habían recibido, la dosis y duración del mismo, ni si éste había sido eficaz (8,24,26). Tampoco se especifican los criterios para definir la ineficacia de los laxantes utilizados con anterioridad (24,26).

En los estudios se excluyen 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; desconociéndose el efecto de PR en estos grupos de pacientes que serían susceptibles de ser tratados con PR en la práctica clínica (22-24).

Casi la totalidad de los pacientes incluidos son mujeres (aprox 90%) (2,22). El escaso porcentaje de varones limita la significación estadística de los resultados obtenidos en dichos pacientes, resultando la información insuficiente para evaluar la utilidad de PR (dosis, eficacia y seguridad) en los mismos (2,22).

. La **duración** de los estudios comparativos frente a placebo es bastante corta (máximo 12 semanas), teniendo en cuenta que se trata de una situación crónica (2,8,23,26). Se hace patente la necesidad de disponer de información relevante, que permita establecer los posibles beneficios (eficacia/seguridad) de PR a más largo plazo (2).

. Las **dosis** de PR utilizadas en los ensayos clínicos oscilan entre 1-4 mg/d; sin embargo, la dosis de 4 mg/d no se encuentra autorizada (12,23). En cambio, la dosis de 1 mg –recomendada en mayores de 65 años-, sólo se utiliza en uno de los ensayos, a pesar de que prácticamente todos incluyen pacientes de dicha edad (26).

. Aunque la PR muestra diferencias estadísticamente significativas frente a placebo para la mayoría de las variables consideradas en los ensayos clínicos, cabe destacar el bajo porcentaje de pacientes tratados con PR que alcanzan resultados positivos (24). Concretamente, en el caso de la variable primaria, sólo la tercera parte de los pacientes tratados con PR consiguen  $\geq 3$  DEC / semana (8,24). Asimismo, habría que señalar el elevado porcentaje de respuestas positivas observadas en pacientes tratados con placebo (26).

El hecho de que el efecto terapéutico de PR sea comparable a las 4 y las 12 semanas de tratamiento, permite identificar a los pacientes no respondedores en las primeras 4 semanas y suspender el tratamiento en los mismos, tal y como se recomienda en la información del producto (24).

Los pobres resultados obtenidos con el cuestionario SF-36 en relación al impacto del tratamiento sobre la calidad de vida, hacen cuestionar los favorables resultados obtenidos en este sentido en los estudios en pacientes tratados con PR, a partir del cuestionario PAC-QOL (25). Cabe señalar además, que el cuestionario SF-36 no se aplica en todos los estudios y que los resultados relacionados con el mismo, no se presentan de forma clara.

Los resultados del estudio realizado en pacientes  $> 65$  años (18) se presentan de forma confusa y diferente a los estudios pivotaes, resultando difícilmente comparables con éstos (8).

. En los estudios se presentan los datos relativos a los abandonos del tratamiento por distintos motivos, incluyendo los efectos adversos; si bien, en ninguno de ellos se especifica la significación estadística de dichos datos. El bajo porcentaje de abandonos por efectos adversos observado en todos los estudios, podría relacionarse con el hecho de que los efectos adversos más frecuentes, aparecen los primeros días de tratamiento y desaparecen a partir del primer día y a lo largo del mismo.

. En el análisis de los resultados de los estudios se incumplen con frecuencia los criterios definidos en el diseño (2). La mayoría de los datos de eficacia de las variables principales se calculan en subgrupos de mujeres que consideraban ineficaces los tratamientos laxantes utilizados en los 6 meses anteriores (24). Los requerimientos de laxantes no se plantean como variable de medida en los estudios y sin embargo, se presentan entre los resultados de los mismos. Algunos pacientes tratados con placebo en la fase de lavado que presentan resultados positivos, son incluidos después en el análisis del estudio (8). En los estudios se permite el uso de laxantes de rescate en determinados casos, y algunos pacientes tratados con PR, continúan utilizándolos regularmente a lo largo del estudio (24). En ningún caso, se analiza la posible repercusión de ninguno de estos hechos en los resultados obtenidos (8,24).

. La corta duración de los estudios resulta insuficiente para detectar efectos adversos poco frecuentes. Aunque los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a PR en los ensayos clínicos son de poca gravedad, no se ha clarificado definitivamente su potencial toxicidad cardiovascular, que sólo podría establecerse en estudios a largo plazo (26). El ensayo clínico para evaluar la seguridad de PR en pacientes  $> 65$  años con riesgo cardiovascular (19), se realiza en una población pequeña, durante poco tiempo; y el análisis de sus resultados es únicamente descriptivo, señalando numérica y porcentualmente los datos obtenidos, sin especificar la significación estadística de los mismos.

Según la EMA (2), resulta difícil establecer conclusiones sobre el riesgo cardiovascular potencial de PR a partir de los datos de los ensayos clínicos, debido a sus limitaciones. El diseño de éstos no se adecúa a los requerimientos establecidos al respecto por las agencias de medicamentos correspondientes (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use-ICH*); y su desarrollo se realiza en un contexto concreto y determinado, con pacientes preseleccionados (2). Probablemente por esta razón, la sensibilidad de los ensayos clínicos resulta insuficiente para detectar

pequeñas modificaciones del intervalo QT, así como otros posibles efectos adversos cardiovasculares poco frecuentes (2,5).

La EMA plantea que a la vista de las evidencias disponibles, no puede descartarse la posibilidad de que exista una relación causal entre PR y la aparición de eventos cardiovasculares isquémicos; toda vez que en condiciones reales de uso, el aumento del intervalo QT puede derivar en arritmias ventriculares y éstas a su vez, en accidentes cardiovasculares isquémicos (2,5). También advierte que resulta difícil establecer conclusiones definitivas en cuanto al mecanismo de las palpitaciones asociadas a PR en los ensayos clínicos, dada la ausencia de ECG en la mayoría de los pacientes; pudiendo asociarse éstas –en parte- a la presencia de otros efectos adversos como alteraciones gastrointestinales y/o cefaleas (2). Por todo ello, la EMA plantea la necesidad de realizar un seguimiento post-comercialización de PR en relación a su potencial riesgo cardiovascular, que permita clarificar esta cuestión de forma definitiva (2).

En relación al riesgo potencial de efectos adversos relacionados con el aumento de los niveles de prolactina, cabe señalar que la mayoría de los estudios no incluyen la medición de los niveles de prolactina en su protocolo (2,5). La EMA recomienda que la determinación de dichos niveles sea incluida en el análisis de seguridad de futuros estudios, ya que no se dispone de información para establecer conclusiones al respecto (2,5).

La EMA también recomienda -en su plan de riesgos- ampliar la investigación sobre el potencial de interacción de PR con los anticonceptivos orales (2).

En la información del producto se indica que PR no produce fenómeno de rebote ni induce dependencia (1); pero análogamente a lo que ocurre con otros laxantes, no habría que descartar la posibilidad de que se produzca un uso abusivo, que conllevaría riesgo potencial de sobredosis, pudiendo ser especialmente peligroso al desconocerse un antídoto específico para PR (5).

- Los **estudios a largo plazo**, no definen de forma clara los criterios para la selección de los pacientes incluidos, a partir de los que finalizan los estudios aleatorios.

Análogamente a los ensayos clínicos, es posible que una parte de los pacientes no tengan –necesariamente- estreñimiento refractario a otros laxantes (26).

. Otro de los inconvenientes atribuido a estos estudios es que la dosificación de PR (0-4 mg/d) es variable a lo largo del seguimiento, siendo modificada a criterio de los propios pacientes (20). Además, la dosis de 4 mg/d, que se administra a la mayoría de los pacientes no se encuentra autorizada (24).

. Los estudios a largo plazo no presentan datos sobre la frecuencia o el número de defecaciones de los pacientes tratados con PR, sino datos subjetivos sobre la satisfacción de los pacientes con el tratamiento y su impacto sobre la calidad de vida (cuestionario PAC-QOL); así como datos sobre los requerimientos de laxantes de rescate por parte de los pacientes. No son estudios comparativos frente a placebo, lo cual sería deseable para evaluar adecuadamente el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida. Además, a diferencia de los ensayos clínicos, sus resultados no se refieren –específicamente- al subgrupo de mujeres con estreñimiento refractario a otros laxantes (24).

. Estos estudios fueron finalizados prematuramente por el propio laboratorio; y además, un elevado porcentaje de pacientes abandonaron el tratamiento por distintas causas (24,26). Cabe señalar que la mayoría de los pacientes que abandonaron por ineficacia del tratamiento (90%) no habían respondido adecuadamente en las primeras 4 semanas de la fase aleatoria (24). Este hecho puede constituir un posible factor de sesgo, al producirse una selección natural de pacientes a lo largo del estudio, de manera que los que están “satisfechos” con el tratamiento, son los que permanecen en el estudio, continúan el seguimiento y finalmente, son los evaluados para presentar los resultados (26).

## Análisis comparativo

**Comparador de referencia:** Placebo

### **Eficacia:**

No se dispone de estudios comparativos de PR frente a otros agentes procinéticos ni frente a laxantes. Los ensayos clínicos publicados, han mostrado eficacia de PR para normalizar el número de deposiciones (>3 DEC/semana), reducir las necesidades de laxantes, mejorar la sintomatología del estreñimiento y el impacto sobre la calidad de vida, frente a placebo (diferencia estadísticamente significativa), en mujeres > 18 años con EC. 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:**

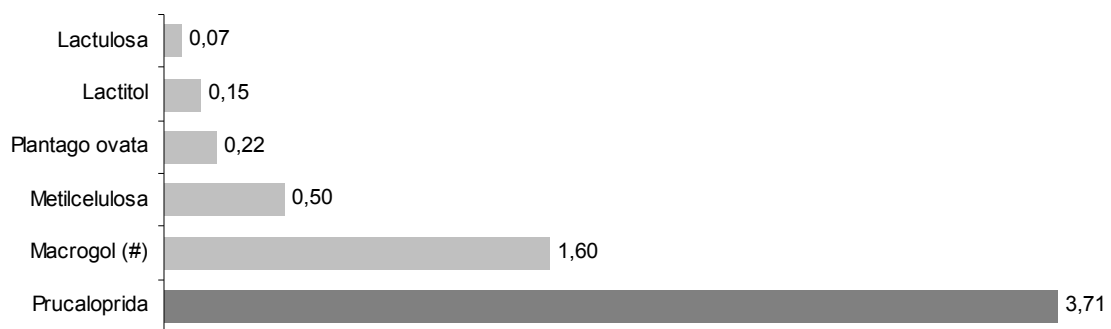
Los efectos adversos asociados a PR en los ensayos clínicos realizados son poco frecuentes y de escasa gravedad (cefaleas y alteraciones gastrointestinales). Sin embargo, las evidencias disponibles son insuficientes para establecer conclusiones definitivas sobre su seguridad, especialmente en determinados 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 tratamiento/día comparativo (€)



*Ninguno de los principios activos está incluido en la prestación del SNS  
(#) Disponible únicamente en asociación*

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

## Lugar en terapéutica

No se dispone de estudios comparativos de PR frente a laxantes ni frente a otros agentes procinéticos. Los ensayos clínicos publicados, han mostrado eficacia de PR para normalizar el número de deposiciones (>3 DEC/semana), reducir las necesidades de laxantes, mejorar la sintomatología del estreñimiento y el impacto sobre la calidad de vida, frente a placebo, en mujeres (> 18 años) con estreñimiento crónico refractario a medicamentos laxantes; siendo los efectos adversos poco frecuentes y de escasa gravedad. Estos ensayos presentan sin embargo importantes limitaciones o sesgos, que reducen la aplicabilidad de sus resultados a la práctica clínica. Su corta duración (< 12 semanas) no permite establecer la eficacia y seguridad de PR en tratamientos prolongados (2) y los escasos estudios disponibles a más largo plazo, presentan también importantes limitaciones que reducen la utilidad de sus conclusiones (26). Además, se desconoce la posible utilidad de PR en determinados grupos de pacientes que serían susceptibles de ser tratados en la práctica clínica y no se ha establecido definitivamente su seguridad, especialmente a largo plazo y su potencial de riesgo cardiovascular

De acuerdo con las recomendaciones de la EMA (2), 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 (26).

Otras fuentes consideran que a la vista de las evidencias disponibles, por el momento debería evitarse el uso de PR y, en los casos de estreñimiento crónico resistente, modificar sucesivamente los tratamientos laxantes, hasta conseguir resultados favorables, teniendo en cuenta que la eficacia de PR parece modesta (incluso cuestionable), su seguridad ha sido insuficientemente estudiada, presenta riesgos potenciales de cierta gravedad (especialmente toxicidad cardiovascular) y quedan cuestiones por resolver en estudios a largo plazo. Además, aunque el estreñimiento crónico puede afectar a la calidad de vida de los pacientes, no supone un riesgo grave o mortal para los mismos (5).

Teniendo en cuenta las evidencias disponibles, puede concluirse que la información es insuficiente para valorar el lugar de PR en la terapéutica del EC. Sería recomendable la realización de estudios comparativos frente a tratamientos activos, especialmente a largo plazo, que permitan resolver las cuestiones pendientes para poder establecer de forma definitiva su lugar en la terapéutica del estreñimiento.



---

**Anexos**

**Anexo A. Informe de Prucaloprida: Estrategia Documental**

- **Bases de datos consultadas:**

**- PUBMED**Estrategia de búsqueda:

#6 Search ((#1) OR #5) OR #3	<b>39</b>
#5 Search (#4) AND #2	10
#4 Search "Clinical Trials as Topic"[Mesh]	256140
#3 Search ("prucalopride" [Supplementary Concept]) AND "Constipation"[Mesh] Filters: Humans; Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Evaluation Studies; Meta-Analysis; Multicenter Study; Systematic Reviews; Review	26
#2 Search ("prucalopride" [Supplementary Concept]) AND "Constipation"[Mesh]	34
#1 Search (prucalopride[Title]) AND constipation[Title/Abstract]	32

**- EMBASE**Estrategia de búsqueda:

#10 #5 OR #9	<b>42</b>
#9 #3 AND #8	4
#8 'clinical trial (topic)/de	20132
#5 #3 AND 'human'/de AND ('controlled study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'review'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de) AND [embase]/lim	38
#3 #1 OR #2	76
#2 'prucalopride'/exp/mj AND 'constipation'/exp/mj	60
#1 prucalopride:ti AND constipation:ab,ti	68

**- THE COCHRANE LIBRARY**Estrategia de búsqueda:

#1 constipation:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2652
#2 MeSH descriptor: [Constipation] this term only	780

#3	prucalopride:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33
#4	#1 or #2	2652
#5	#4 and #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Technology Assessments	5

**- Iowa Drug Information Service (IDIS)**

(Actualización: 1996-2012, agosto)

Estrategia de búsqueda:

Drug: "PRUCALOPRIDE 56400032" AND Disease: "CONSTIPATION 564.0" 22

• **Otras fuentes\*:**

- European Medicines Agency (EMA): EPAR
- Boletines ISDB
- National Health Service Evidence (NHS Evidence ): Evaluación de medicamentos
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Haute Autorité de Santé (HAS): Commission Transparence
- Medical Letter on Drugs and Therapeutics
- National Prescribing Service- Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR)
- Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative
- ADIS International: Clinical Trials Insight
- Micromedex: Drugdex
- Trip Database
- Base de datos Génesis: boletines

\* Buscador: Prucalopride.

- **Fecha de finalización de la búsqueda:** 4/10/2012

**Anexo B**

<b>INFORME DE PRUCALOPRIDA: SELECCIÓN DE ARTÍCULOS</b>					
<b>Bases de datos</b>	<b>Artículos localizados</b>	<b>Artículos repetidos</b>	<b>Artículos eliminados por Título/resumen</b>	<b>Eliminados por texto</b>	<b>Seleccionados</b>
<i>PubMed</i>	39	--	28	3	8
<i>Embase</i>	43	20	23	--	0
<i>Cochrane</i>	5	3	2	--	0
<i>IDIS</i>	22	7	14	1	0
<b>TOTAL</b>	109	30	67	4	8

## Anexo C

INFORME DE PRUCALOPRIDA: TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS							
Referencia (Autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Camilleri M et al. N Engl J Med. 2008; 358:2344-54.  (14)  (Estudio financiado por Johnson & Johnson).	EC fase III, aleatorio, multicéntrico, doble ciego, grupos paralelos. Estudio pivotal  <u>Objetivo:</u> evaluar eficacia, seguridad e impacto sobre la calidad de vida de PR frente a PL en pacientes con ESC	N=628 (fase aleatoria) N=620(tratamiento) Edad: 18-85 años (media 48,3); 88% mujeres. Pacientes con ESC (tiempo medio 20 años) <sup>(a)</sup> . Población que no responde a otros laxantes: 83,7%  <u>Criterios exclusión:</u> ESC por medicamentos o secundaria a alteraciones endocrinas, metabólicas o neurológicas, cirugía, alteraciones orgánicas del intestino delgado o megacolon; enfermedad cardiovascular (no controlada), hepática, psiquiátrica o pulmonar; niveles	PR (2 mg/d), n=207 PR (4 mg/d), n=204 PL, n=209  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)	<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  Uso de laxantes de rescate: n° 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>	<b>Análisis por ITT</b> PR (2 mg): 30,9% <sup>†</sup> PR (4 mg): 28,4% <sup>†</sup> PL: 12,0% <sup>†</sup> p<0,001 vs PL  PR (2 mg): 47,3% <sup>†</sup> PR (4 mg): 46,6% <sup>†</sup> PL: 25,8% <sup>†</sup> p<0,001 vs PL  PR (2 mg): 0,9 <sup>†</sup> PR (4 mg): 1,0 <sup>†</sup> PL: 1,9 <sup>†</sup> p<0,001 vs PL  PR (2 mg): -0,6 <sup>†</sup> PR (4 mg): -0,7 <sup>†</sup> PL: -0,4 <sup>†</sup> p≤0,001 vs PL	<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)  <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. Rango de edad muy amplio	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0

		plasmáticos de creatinina >180 mcmol/L; o valores analíticos alterados (clínicamente significativos)		<p>. Impacto sobre la calidad de vida al final del tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proporción de pacientes (%) con reducción media <math>\geq</math> 1 punto en cuestionario PAC-QOL <sup>(c)</sup></li> <li>- cuestionario SF-36 <sup>(d)</sup></li> </ul> <p><u>Seguridad <sup>(e)</sup></u></p> <p>. Porcentaje de pacientes (%) que experimentan algún efecto adverso</p> <p>. Efectos adversos más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones gastrointestinales</li> <li>- Cefaleas</li> </ul> <p>. Efectos adversos graves</p> <p>. Abandonos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total</li> <li>- Por efectos adversos</li> </ul>	<p>PR (2 mg): 44,9%<sup>†</sup> PR (4 mg): 48,7%<sup>†</sup> PL: 24,1% <sup>†</sup>p&lt;0,001 vs PL</p> <p>Dif. NS</p> <p>PR (2 mg): 80,2% PR (4 mg): 78,4% PL: 71,3%</p> <p>PR (2 mg): 49,8% PR (4 mg): 50,5% PL: 37,8%</p> <p>PR (2 mg): 26,6% PR (4 mg): 29,4% PL: 12,0%</p> <p>PR (2 mg): 1,4% PR (4 mg): 3,4% PL: 3,8%</p> <p>PR (2 mg): 17% PR (4 mg): 15% PL: 13%</p> <p>PR (2 mg): 9% PR (4 mg): 8% PL: 2%</p>	<p><i>Otros sesgos o limitaciones:</i> corta duración, no se incluye PR 1 mg/d y la dosis de 4 mg/d no está autorizada, significación estadística limitada, los resultados de los dos cuestionarios sobre la calidad de vida difieren</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>	
--	--	--	--	---	--	---	--

Referencia (Autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Tack J et al. Gut. 2009; 58:357- 65.  (15)  (Estudio financiado por Johnson & Johnson).	EC fase III, aleatorio, multicéntrico, doble ciego, grupos paralelos. Estudio pivotal  <u>Objetivo:</u> evaluar eficacia, seguridad e impacto sobre la calidad de vida de PR frente a PL en pacientes con ESC	N=720(fase aleatoria) N=716(tratamiento) Edad: 17-89 años (media 43,9); 91% mujeres. Pacientes con ESC (tiempo medio 17 años) <sup>(a)</sup> . Población que no responde a otros laxantes: 83,2%.  <u>Criterios exclusión:</u> ESC por medicamentos o secundaria a alteraciones endocrinas, metabólicas o neurológicas, cirugía, alteraciones orgánicas del intestino delgado o megacolon; enfermedad cardiovascular (no controlada), hepática, psiquiátrica o pulmonar; insuficiencia renal (creatinina plasmática >180	PR (2 mg/d), n=238 PR (4 mg/d), n=238 PL, n=240  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)	<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  Uso de laxantes de rescate: nº medio días / semana que se utiliza bisacodilo o enema  . 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	<b>Análisis por ITT</b> PR(2 mg): 19,5% <sup>††</sup> PR(4 mg): 23,6% <sup>†</sup> PL: 9,6% <sup>†</sup> p≤0,001 vs PL <sup>††</sup> p≤0,01 vs PL  PR(2 mg): 38,1% <sup>†</sup> PR(4 mg): 44,1% <sup>†</sup> PL: 20,9% <sup>†</sup> p≤0,001 vs PL  PR (2 mg): 0,4 <sup>†</sup> PR (4 mg): 0,5 <sup>†</sup> PL: 0,8 <sup>†</sup> p≤0,001 vs PL  PR (2 mg): -0,66 <sup>†</sup> PR (4 mg): -0,71 <sup>†</sup> PL: -0,37 <sup>†</sup> p≤0,001 vs PL	<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)  <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. Rango de edad muy amplio  <i>Otros sesgos o limitaciones:</i> corta duración, no se	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0

		mcmol/); o valores analíticos alterados (clínicamente significativos)		<p>tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proporción de pacientes (%) con reducción media <math>\geq</math> 1 punto en cuestionario PAC-QOL (<sup>c</sup>)</li> <li>- cuestionario SF-36 (<sup>d</sup>)</li> </ul> <p><u>Seguridad</u> (<sup>e</sup>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Porcentaje de pacientes (%) que experimentan algún efecto adverso</li> <li>. Efectos adversos más frecuentes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones gastrointestinales</li> <li>- Cefaleas</li> </ul> </li> <li>. Efectos adversos graves</li> <li>. Abandonos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total</li> <li>- Por efectos adversos</li> </ul> </li> </ul>	<p>PR (2 mg):33,5%<sup>†</sup>                      PR (4 mg): 29,4%<sup>†</sup>                      PL: 16,4%  <sup>†</sup>p<math>\leq</math>0,001 vs PL</p> <p>No se menciona en el estudio</p> <p>PR (2 mg):71,4%                      PR (4 mg): 74,8%                      PL: 67,1%</p> <p>PR (2 mg): 73,4%                      PR (4 mg): 69,3%                      PL: 48,8%                      PR (2 mg): 26,1%                      PR (4 mg): 29,8%                      PL: 16,7%</p> <p>No se especifican en el estudio</p> <p>PR (2 mg): 13%                      PR (4 mg): 23%                      PL: 14%                      PR (2 mg): 6,3 %                      PR (4 mg): 15,1%                      PL: 6,7%</p>	<p>incluye PR 1 mg/d y la dosis de 4 mg/d no está autorizada, significación estadística limitada, no se especifica si se aplica el cuestionario SF-36 (impacto sobre la calidad de vida)</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>	
--	--	---	--	--	--	--	--



Referencia (Autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Quigley EM et al. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29:315-28.  (16)  Estudio financiado por Johnson & Johnson.	EC fase III, aleatorio, multicéntrico, doble ciego, grupos paralelos. Estudio pivotal  <u>Objetivo:</u> evaluar eficacia, seguridad e impacto sobre la calidad de vida de PR frente a PL en pacientes con ESC	N=651(fase aleatoria) N=641(tratamiento) Edad: 18-95 años (media 47,9); 87% mujeres. Pacientes con ESC (tiempo medio 22 años) <sup>(a)</sup> . Uso previo de laxantes o enemas: 88,9%. Población que no responde a otros laxantes: 83,3%.  <u>Criterios exclusión:</u> Mujeres embarazadas o lactantes; ESC por medicamentos, cirugía, alteraciones orgánicas del intestino delgado u otras causas: enfermedad cardiovascular (grave o no controlada), hepática, pulmonar, neurológica o psiquiátrica, cáncer, SIDA, otras alteraciones	PR (2 mg/d), n=214 PR (4 mg/d), n=215 PL, n=212  Se permiten laxantes de rescate (bisacodilo o enema) en pacientes sin DEC $\geq 3$ días  <u>Duración:</u> 12 semanas de tratamiento, después de 2 semanas de rodaje (con PL)	<u>Variable primaria</u> Proporción de pacientes (%) con media $\geq 3$ DEC / semana en las 12 semanas de tratamiento  <u>Variables secundarias</u> . Proporción de pacientes (%) con incremento medio $\geq 1$ DEC/semana al final del tratamiento  . Uso de laxantes de rescate: - n° 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	<u>Análisis por ITT</u> PR(2 mg): 23,9% <sup>††</sup> PR(4 mg): 23,5% <sup>††</sup> PL: 12,1% <sup>††</sup> p $\leq 0,01$ vs PL  PR (2 mg): 42,6% <sup>†</sup> PR (4 mg): 46,6% <sup>†</sup> PL: 27,5% <sup>†</sup> p $\leq 0,001$ vs PL  PR (2 mg): 1,4 <sup>††</sup> PR (4 mg): 1,2 <sup>†</sup> PL: 1,7 <sup>†</sup> p $\leq 0,001$ vs PL <sup>††</sup> p $\leq 0,01$ vs PL  PR (2 mg): -0,78 <sup>†</sup> PR (4 mg): -0,56 <sup>†††</sup> PL: -0,45 <sup>†</sup> p $\leq 0,001$ vs PL <sup>†††</sup> p $\leq 0,05$ vs PL	<u>Comparador:</u> adecuado, aunque sería de utilidad disponer de estudios comparativos frente a otros laxantes  <u>Variable de medida (principal):</u> adecuada (criterios Roma III)  <u>Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes:</u> inadecuados. Los pacientes incluidos no se corresponden exactamente con la población susceptible de ser tratada con PR según las indicaciones autorizadas. Rango de edad muy amplio  <u>Otros sesgos o limitaciones:</u> corta duración, no se	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

		endocrinas o gastrointestinales, insuficiencia renal o tratamiento anterior con PR		<p>tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proporción de pacientes (%) con reducción media <math>\geq</math> 1 punto en cuestionario PAC-QOL (<sup>c</sup>)</li> <li>- cuestionario SF-36: incremento medio puntuación escala salud física y mental (<sup>d</sup>)</li> </ul> <p><u>Seguridad</u> (<sup>e</sup>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Porcentaje de pacientes (%) que experimentan algún efecto adverso</li> <li>. Efectos adversos más frecuentes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones gastrointestinales</li> <li>- Cefaleas (graves)</li> </ul> </li> <li>. Efectos adversos graves</li> <li>. Abandonos                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total</li> </ul> </li> </ul>	<p>PR (2 mg): 43,5%<sup>†</sup>                      PR (4 mg): 44,4%<sup>†</sup>                      PL: 26,0%  <sup>†</sup>p<math>\leq</math>0,001 vs PL</p> <p>. Escala física                      PR (2 mg): 2,7                      PR (4 mg): 2,1                      PL: 2,5                      (Dif NS)</p> <p>. Escala mental                      PR (2 mg): 3,4                      PR (4 mg): 3,8<sup>†††</sup>                      PL: 1,4  <sup>†††</sup>p<math>\leq</math>0,05 vs PL</p> <p>PR (2 mg): 81%                      PR (4 mg): 76%                      PL: 66%</p> <p>PR (2 mg): 7,5%                      PR (4 mg): 8,8%                      PL: 5,7%</p> <p>PR (2 mg): 6,5%                      PR (4 mg): 7,4%                      PL: 1,9%</p> <p>PR (2 mg): 6,5%                      PR (4 mg): 7,4%                      PL: 1,9%</p> <p>PR (2 mg): 9%</p>	<p>incluye PR 1 mg/d y la dosis de 4 mg/d no está autorizada, significación estadística limitada, los resultados de los dos cuestionarios sobre la calidad de vida difieren</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>	
--	--	--	--	--	---	---	--

				- Por efectos adversos	PR (4 mg): 14% PL: 11% PR (2 mg): 4% PR (4 mg): 6% PL: 2%		
--	--	--	--	---------------------------	---	--	--

Referencia (Autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / 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	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: - n° comprimidos de bisacodilo (15 mg) / semana  . Gravedad de la sintomatología al final del tratamiento: reducción media	<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	<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	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

		<p>plasmática &gt;180 mcmol/); o valores analíticos alterados (clínicamente significativos)</p>		<p>de la puntuación global del cuestionario PAC-SYM <sup>(b)</sup></p> <p>. Impacto sobre la calidad de vida al final del tratamiento</p> <p>- reducción media de la puntuación global del cuestionario PAC-QOL <sup>(c)</sup></p> <p>- cuestionario SF-36 <sup>(d)</sup></p> <p><u>Seguridad <sup>(e)</sup></u></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>PR(2 mg): -0,8 PL: -0,4 p&lt;0,001</p> <p>No se menciona en el estudio</p> <p>PR(2 mg): 57,0% PL: 36,5%</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><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)</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>	
--	--	---	--	---	--	---	--

Referencia (Autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Muller-Lissner S et al. Neurogastroenterol Motil. 2010; 22(9):991-8.  (18)  (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 $\geq 65$ años con ESC	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: >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.	PR (1 mg/d), n=76 PR (2 mg/d), n=75 PR (4 mg/d), n=79 PL, n=70  Se permiten laxantes de rescate (bisacodilo o enema) en pacientes sin DEC $\geq 3$ días Entre el 11,3 y 18,7% de los pacientes tomaron laxantes de rescate  <u>Duración:</u> 4 semanas de tratamiento, después de 2 semanas de rodaje (con PL)	<u>Variable primaria</u> Proporción de pacientes (%) con media $\geq 3$ DEC / semana en las 12 semanas de tratamiento  <u>Variables secundarias</u> . Proporción de pacientes (%) con incremento medio $\geq$ 1 DEC/semana al final del tratamiento  . Gravedad de la sintomatología al final del tratamiento: proporción de pacientes (%) con reducción media $\geq$ 1 punto en el cuestionario PAC- SYM <sup>(b)</sup>  . Impacto sobre la calidad de vida al final del tratamiento - proporción de pacientes (%) con	<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<0,025 vs PL  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 $\leq$ 0,01 vs PL <sup>§</sup> p<0,025 vs PL <sup>†††</sup> p $\leq$ 0,05 vs PL  PR (1 mg) vs PL <sup>†††</sup> PR (2 mg) vs PL PR (1 mg) vs PL <sup>†††</sup> <sup>†††</sup> p $\leq$ 0,05 vs PL  PR(1 mg): 48,5% <sup>§</sup> PR(2 mg): 29,0%	<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), aunque la presentación de los resultados es diferente a los estudios pivotales. Las variables secundarias no son totalmente coincidentes con los estudios pivotales.  <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	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

				<p>reducción media <math>\geq</math> 1 punto en cuestionario PAC-QOL <sup>(c)</sup></p> <p>- cuestionario SF-36 <sup>(d)</sup></p> <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>PR(4 mg): 40,9% PL: 25,8% <sup>§</sup>p&lt;0,025 vs PL</p> <p>No se menciona en el 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%</p>	<p>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 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</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

					PL: 4,2%	estadística de los resultados de seguridad  . Escasa aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica	
--	--	--	--	--	----------	--	--

(\*) 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.



**Anexo D**

<b>INFORME DE PRUCALOPRIDA: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA</b>			
		<b>PRUCALOPRIDA</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>RA MÁS RELEVANTES</b> (14-19)	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	Incidencia global de RA: 38,7%-81% RA más frecuentes: cefaleas (11,3%) y alteraciones gastrointestinales: náuseas (8,6%), diarrea (6%) y dolor abdominal superior (3,2%) Generalmente leves-moderados Mayoritariamente al inicio del tratamiento. Efectos cardiovasculares más frecuentes: palpitaciones	Incidencia global de RA: 36,5%-71,3% RA más frecuentes: cefaleas (10,5%) y alteraciones gastrointestinales: náuseas (6,9%), diarrea (3,1%) y dolor abdominal superior (2,6%)
<b>TASA DE ABANDONOS</b> (14-18)	% de abandonos por RA de los principales EC (rango)	2,6%-15,1%	1,2%-6,7%
<b>LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b> (¿Existe información en los grupos siguientes?) (1)	Niños	NO	--
	Ancianos	SI (reducir dosis)	--
	Embarazo	NO	--
	Lactancia	SI (no recomendado, se excreta en leche materna)	--
	Comorbilidad	Información muy limitada en varones (no recomendado) Precaución en pacientes con enfermedad concomitante grave o inestable, especialmente con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular Reducir dosis en insuficiencia renal o hepática grave, pero no en insuficiencia renal o hepática leve-moderada. Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal que requieran diálisis; o con perforación u obstrucción intestinal Si se produce diarrea grave y se utilizan contraceptivos, utilizar método anticonceptivo complementario	--

<p>INTERACCIONES (1)</p>	<p>Impacto sobre la salud</p>	<p>No inhibe las actividades específicas del CYP450 (estudios <i>in vitro</i>,) ni inhibe P-glicoproteína.                  Aumenta (30%) las concentraciones plasmáticas de eritromicina.                  Sin efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de warfarina, digoxina, alcohol, paroxetina y anticonceptivos orales.                  El ketoconazol aumenta exposición sistémica a PR (40%) aunque sin efectos clínicamente relevantes.                  Posible interacción con otros inhibidores potentes de la P-glicoproteína (verapamilo, ciclosporina A y quinidina).                  La administración conjunta de probenecid, cimetidina, eritromicina y paroxetina no afecta la farmacocinética de PR.                  Contraindicado en pacientes tratados con otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.</p>	<p>--</p>
<p>EFEECTO DE CLASE (2)</p>	<p>Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico</p>	<p>Baja incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos (0,2% vs 0,1% con placebo)                  Al contrario que otros procinéticos, no altera prácticamente el intervalo QT, ni otros parámetros del ECG.                  Análogamente a otros laxantes, existe riesgo potencial de uso abusivo y sobredosis (no descrito). No se conoce antídoto específico.</p>	<p>--</p>
<p>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN</p>	<p>Relacionados con la posología y con la forma de administración</p>	<p>No descritos (poco probable)</p>	<p>--</p>

<p>PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (2)</p>		<p>- <u>Farmacovigilancia o seguimiento habitual:</u>                  . Riesgos identificados: palpitaciones, cefaleas                  . Riesgos potenciales: eventos isquémicos cardiovasculares, prolongación intervalo QT y arritmias ventriculares, síncope, potencial de abuso/sobredosis/maluso (análogamente a otros laxantes)                  . Situaciones de información limitada: embarazo, pediatría, insuficiencia hepática, enfermedad cardiovascular grave o inestable, interacción potencial con anticonceptivos orales                  - <u>Especial seguimiento y control:</u>                  potencial de riesgo cardiovascular, detección de abuso y/o uso en indicaciones no autorizadas, uso en pediatría, embarazo, insuficiencia hepática (análisis de función hepática), pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable                  - <u>Estudios epidemiológicos post-comercialización:</u> eventos isquémicos cardiovasculares, embarazo, interacciones anticonceptivos orales                  - <u>Minimización de riesgos:</u> no se recomiendan actividades diferentes a las incluidas en la información del producto</p>	<p>--</p>
<p>DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (2,h)</p>		<p>Algunos estudios de seguimiento de diseño abierto, pero no se dispone de estudios comparativos (frente a placebo) de duración &gt;12 semanas. A largo plazo, mayor porcentaje de efectos adversos graves y abandonos</p>	<p>--</p>
<p>VALORACIÓN GLOBAL DE RA</p>	<p>A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior, no concluyente)</p>	<p>NO CONCLUYENTE</p>	<p>--</p>

(\*) Incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (si, no) y posibilidad de prevención (si, no). También se valorará la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RA o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.

RA: reacciones adversas; EC: ensayos clínicos; PR: prucaloprida

## Bibliografía

- 1.- Ficha Técnica de Resolor®. Laboratorio Shire-Movetis NV [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 20 de abril de 2012]. 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 [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/EPAR>
- 3.- Prucalopride (Resolor) for chronic constipation. National Horizon Scanning Centre 2008; (Dec) [Internet]. Birmingham: The University [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: [www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon](http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon)
- 4.- Selby W, Corte C. Managing constipation in adults. Austr Prescr. 2010; 33(4): 116-9.
- 5.- Prucalopride (Resolor®). Rev Prescr. 2011; 31(328): 90-2.
- 6.- Functional constipation. Therapeutic Guidelines [Internet]. West Melbourne: eTG [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.tg.org.au>
- 7.- Constipation. Prodigy [Internet]. Newcastle: Clinical Knowledge Summaries [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: <http://prodigy.clarity.co.uk>
- 8.- What role for prucalopride in constipation? Drug Ther Bull. 2011; 49(8): 93-6. <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2011.02.0050>
- 9.- Prucalopride (Resolor®). Midlands Therapeutics Review Advisory Committee. 2010; (Jun) [Internet]. Keele: The University [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
- 10.- Constipation. DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Reuters (Healthcare). c1974-2012 [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
- 11.- Management of constipation. Guideline Summary NGC-7535. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). National Guideline Clearinghouse (NGC) [Internet]. Rockville (MD): NGC [consultado 20 de abril de 2012] Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15434>
- 12.- The management of constipation. MeReC Bull. 2011; 21(2): 1-8 [Internet]. Manchester: NICE [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: [www.npci.org.uk](http://www.npci.org.uk)
- 13.- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT\\_2011.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf)

- 14.- Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo- controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2344-54. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800670>
- 15.- Tack J, Outryve MV, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut.* 2009; 58: 357- 65. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.162404>
- 16.- Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03884.x>
- 17.- Ke M, Zou D, Yuan Y, Li Y, Lin L, Hao J 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01983.x>
- 18.- Muller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double- blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22(9): 991-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01533.x>
- 19.- Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21(12): 1256-e117. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01398.x>
- 20.- Camilleri M, Outryve MV, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplassche L. 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04455.x>
- 21.- 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. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.227132>
- 22.- Prucalopride. *New Drug Eval* 2010; (107) [Internet]. Newcastle: Regional Drug and Therapeutics Centre [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: [www.nyrdtc.nhs.uk](http://www.nyrdtc.nhs.uk)
- 23.- Prucalopride for chronic constipation in women. APD/DTC Briefing Document 2010; (Aug) [Internet]. London: New Drugs Group [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: [www.nelm.nhs.uk](http://www.nelm.nhs.uk)
- 24.- Prucalopride 1mg and 2mg tablet (Resolor). Scottish Medicines Consortium [Internet]. Glasgow: The Consortium [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: [www.scottishmedicines.org.uk](http://www.scottishmedicines.org.uk)
- 25.- Prucalopride. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation 2012; (June 20) [Internet]. Ottawa, Ontario: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: <http://www.cadth.ca>

26.- 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 [consultado 20 de abril de 2012]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/>