

# INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA RESOTRANS®

Prucaloprida Comprimido

## 1. **DENOMINACIÓN DISTINTIVA** RESOTRANS®

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Cada comprimido contiene:

Prucaloprida

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Comprimidos

Succinato de prucaloprida equivalente a	
Cada comprimido contiene:	
Succinato de prucaloprida	
equivalente a	2 mg de prucaloprida
Excipientes	.cbp

COFEPR	DICTAMINADOR MÉDICO		
FECHA: _	- 4 JUL 2023		
NOMBRE: Dr. Hecter Hernandez Orezce			
FIRMA: _	and		

## 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

RESOTRANS® está indicado para el tratamiento sintomático de pacientes con estreñimiento crónico como segunda línea, en quienes los laxantes no producen un alivio adecuado.

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA Farmacocinética

### Absorción

Prucaloprida se absorbe rápidamente; después de una dosis oral única de 2 mg en sujetos sanos, se alcanzó la C<sub>max</sub> en 2-3 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es >90%. La ingesta concomitante de alimentos no influye en la biodisponibilidad oral de prucaloprida.

### Distribución

Prucaloprida se distribuye extensivamente, y tiene un estado estacionario de volumen de distribución (Vdss) en 567 litros. La unión de prucaloprida a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 30%.

## Metabolismo

El metabolismo no es la vía principal de eliminación de prucaloprida. En estudios *in vitro*, el metabolismo en el hígado humano es muy lento y sólo se encuentran cantidades pequeñas de metabolitos. El citocromo P450 3A4 ha demostrado in vitro ser la única enzima involucrada en el metabolismo de prucaloprida. En un estudio de dosis oral realizado en humanos con prucaloprida radiomarcada, se recuperaron pequeñas cantidades de 7 metabolitos en orina y heces. El metabolito cuantificable más importante *in excreta*, R107504, representó el 3.2% y el 3.1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. Otros metabolitos identificados y cuantificados en la orina y las heces fueron R084536 (formados por la N-desalquilación), que representó el 3% de la dosis y los productos de hidroxilación (3% de la dosis) y N-oxidación (2% de la dosis). El principio activo no alterado correspondió hasta un 92-94% de la radioactividad total en plasma. R107504, R084536 y R104065 (formado por O-desmetilación) fueron identificados como metabolitos plasmáticos menores.

#### Eliminación

En sujetos sanos, una gran proporción de la sustancia activa es excretada sin cambios (60-65% de la dosis administrada en orina y aproximadamente 5% en heces). La excreción renal de prucaloprida sin cambios se debe tanto a filtración pasiva como a secreción activa. La depuración plasmática promedio de prucaloprida es de 317 mL/min. Su vida media terminal es de aproximadamente 1 día. El estado estable se alcanza dentro de 3-4 días. Con el tratamiento una vez al día de 2 mg de prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre valles y picos de 2.5 ng/mL y 7 ng/mL respectivamente. La proporción de acumulación después de una dosis única diaria varió de 1.9 a 2.3. La farmacocinética de prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y más allá del rango de dosis terapéutico (probado hasta 20 mg). Prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética independiente del tiempo durante el tratamiento prolongado. DICTAMINADOR MÉDICO

Un análisis farmacocinético poblacional basado en los datos combihatos en los datos en los d fase I, II y III mostró que la depuración aparente total de prucaloprida correlacionó con la depuración de creatinina, pero no con la edad, peso corporal, género o raza. FECHA:

### Estudios clínicos

NOMBRE: Dr. Héctor Hernández Prezce La eficacia de RESOTRANS® se estableció en 3 estudios multicén ricos, aleatorizados doble ciego, de 12 semanas, controlados con placebo, en pacientes con estretimiento crónico (n=1279 con RESOTRANS®, 1124 mujeres y 155 hombres). Las dosis de RESOTRANS® utilizadas en cada uno de estos 3 estudios fueron de 2 mg y 4 mg una vez al día. El objetivo de eficacia primario fue valorar la proporción (%) de pacientes que alcanzaron la normalización de las evacuaciones definidas como un promedio de 3 o más movimientos intestinales completos espontáneos (SCBM por sus siglas en inglés) por semana a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas. Ambas dosis fueron estadísticamente superiores (p<0.001) al placebo en el objetivo de eficacia primario en cada uno de los 3 estudios, no se encontró un mayor efecto benéfico de la dosis de 4 mg sobre la dosis de 2 mg. La proporción de pacientes tratados con la dosis recomendada de 2 mg de RESOTRANS® que alcanzaron un promedio de ≥3 SCBM por semana fue de 27.8% (semana 4) y 23.6% (semana 12), contra 10.5% (semana 4) y 11.3% (semana 12) con placebo. Se alcanzó una mejoría clínica significativa de ≥ 1 SCBM por semana, el objetivo de eficacia secundario más importante, se alcanzó en 48.1% (semana 4) y 43.1% (semana 12) de los pacientes tratados con 2 mg de RESOTRANS® contra 23.4% (semana 4) y 24.6% (semana 12) de los pacientes con placebo.

En los 3 estudios, el tratamiento con RESOTRANS® también resultó en mejoras significativas en la evaluación de los síntomas de estreñimiento para pacientes (PAC SYM, por sus siglas en inglés), una escala validada y específica de la enfermedad para medir los síntomas, incluyendo síntomas abdominales, rectales y en heces, se llevaron a cabo en las semanas 4 y 12. En los momentos de evaluación en la semana 4 y 12, también se observó mejoría significativa en varias escalas de calidad de vida, como en el grado de satisfacción con el tratamiento y hábitos intestinales, malestar físico y psicosocial, así como preocupaciones e inquietudes resultantes de los síntomas del estreñimiento.

Además, se evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de RESOTRANS® en pacientes masculinos con estreñimiento crónico en un estudio de 12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (N=370). Se cumplió el criterio de valoración principal del estudio: un porcentaje estadísticamente significativamente mayor de sujetos en el grupo RESOTRANS® (37.9%) tuvo un promedio de ≥3 SCBM por semana en comparación con los sujetos en el grupo de tratamiento con placebo (17.7%) (p<0.0001) durante el período de tratamiento doble ciego de 12 semanas. El perfil de seguridad de RESOTRANS® fue consistente con el observado en pacientes de sexo femenino.

Se evaluó la seguridad y eficacia de RESOTRANS® en pacientes adultos masculinos y femeninos (51 hombres, 450 mujeres) con estreñimiento crónico en la región de Asia Pacífico (China 62%, Corea del Sur 19%, Australia 8%, Tailandia 6%, Taiwán 5%) en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego de 12 semanas de duración, con diseño de grupos paralelos. El objetivo de eficacia primario del estudio fue la proporción (%) de pacientes que lograron ≥3 SCBM por



semana durante toda la fase de tratamiento de 12 semanas. El objetivo de eficacia secundario fue la proporción de pacientes que lograron ≥3 SCBM por semana durante las primeras 4 semanas de la fase de tratamiento del estudio. Los resultados para el criterio de valoración principal en el conjunto de análisis de ITT mostraron que el porcentaje de respondedores en el grupo de RESOTRANS® 2 mg (33.3%) fue significativamente mayor (p<0.001) que en el grupo de placebo (10.3%). Los resultados para el objetivo de eficacia secundario mostraron que el porcentaje de (paponde do la composición de la composición del composición de la composición del composición de la co significativamente mayor (p<0.001) que en el grupo de placebo (11.1%). El perfit de seguridad general en este estudio fue consistente con el establecido en estudios anteriores con RESOTRANS® 2 mg en sujetos de poblaciones occidentales. - 4 JUL 2023 FECHA:

Se ha demostrado que prucaloprida no causa fenómeno de rebote pinduce dependencia en montra de la induce de la induce de la induce dependencia en montra de la induce dela induce de la induce del la induce de la induce del la induce della induce de la induce de la induce de la induce de la induce della induce de la induce della induce de la induce de la induce della i

Se realizó un estudio exhaustivo de QT controlado con placebo y con activo (N=120) para evaluar los efectos de RESOTRANS® en el intervalo QT a dosis terapéuticas (2 mg) y supraterapeuticas (10 mg). Este estudio no mostró diferencias significativas entre RESOTRANS® y placebo en ninguna de las dosis, con base en mediciones del intervalo QTc media (el incremento más largo en el QTc doble delta media [corregido de acuerdo a cada sujeto] fue de 3.83 mseg para 2 mg y 3.03 mseg para 10 mg) y en un análisis realizado de forma externa. Esto confirmó los resultados de 2 estudios previos controlados con placebo, que incluían medición del QT. Los 3 estudios confirman que la incidencia de eventos adversos relacionados con el QT y arritmias ventriculares fue baja y comparable al placebo.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de prucaloprida en pacientes pediátricos (de 6 meses a 18 años) con diagnóstico confirmado de estreñimiento funcional, fueron evaluadas en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas (N=213), seguido de un estudio abierto, controlado con comparador (polietilenglicol 4000), de 16 semanas, hasta 24 semanas (n=197). La dosis inicial administrada fue 0.04 mg/kg/día titulada entre 0.02 y 0.06 mg/kg/día (hasta un máximo de 2 mg diarios) en niños con peso <50 kg, como solución oral de prucaloprida o placebo. Los niños con peso >50 kg recibieron 2 mg/día de prucaloprida en tabletas o placebo. El objetivo de eficacia primario no se cumplió: no hubo una diferencia en la proporción de pacientes que tuvieron un promedio de ≥3 movimientos intestinales espontáneos (SCBM) por semana y un promedio de episodios de incontinencia fecal ≤1 en 2 semanas durante la semana 5 a la 8 durante el periodo doble ciego del tratamiento en los grupos de prucaloprida y placebo, 17% contra 17.8%, respectivamente (p=0.9002). En general, el perfil de seguridad fue similar al de los adultos.

La eficacia y seguridad de RESOTRANS® en pacientes (de 18 años o más) con estreñimiento crónico se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas (N=361). La proporción de pacientes con una frecuencia semanal promedio de ≥3 movimientos intestinales completos espontáneos (SCBM) por semana (es decir, respondedores) durante la fase de tratamiento doble ciego de 24 semanas no fue estadísticamente diferente (p=0.367) entre los grupos de tratamiento de RESOTRANS® (25.1%) y placebo (20.7%). La diferencia entre los grupos de tratamiento en la frecuencia semanal promedio de ≥3 SCBM por semana no fue estadísticamente significativa durante las Semanas 1-12, lo cual es inconsistente con los otros 5 estudios controlados con placebo de 12 semanas, multicéntricos, aleatorios, doble ciego, que demuestran eficacia en este punto de tiempo en pacientes adultos. Por lo tanto, se considera que el estudio no es concluyente con respecto a la eficacia.

La totalidad de los datos, incluidos los otros estudios de 12 semanas controlados con placebo doble ciego, respaldan la eficacia de RESOTRANS®. El perfil de seguridad de RESOTRANS® en este estudio de 24 semanas fue consistente con el observado en los otros estudios de 12 semanas.

## Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: otros medicamentos para el estreñimiento. Código ATC: A06AX05.

NOMBRE: Dr. Héctor Hernández Orozco



## ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. de C.V.

### Mecanismo de acción

Prucaloprida, un agonista del receptor de serotonina tipo 4 (5-HT<sub>4</sub>) selectivo de alta afinidad, es un agente procinético gastrointestinal que estimula el peristaltismo colónico aumentando la movilidad intestinal. Se hace referencia a este peristaltismo como contracciones de propagación de alta amplitud (HAPC, por sus siglas en inglés) en humanos y contracciones migratorias gigantes en perros.

Prucaloprida no antagoniza a los receptores de 5-HT $_{2A}$ , 5-HT $_{2B}$ , 5-HT $_{3}$ , motilina o CCK $_{1}$  o a los canales iónicos hERG, con afinidad por otros receptores o canales iónicos detectados *in vitro* en concentraciones que exceden la afinidad del receptor de 5-HT $_{4}$  150 veces o más. Estudios *in vitro* adicionales no demostraron efecto alguno en las respuestas contráctiles en las arterias coronarias humanas, caninas y porcinas en concentraciones de hasta 10  $\mu$ M (500 veces el valor clínico humano de  $C_{máx}$ ) o en la agregación de plaquetas humanas en concentraciones de hasta 200 nM (10 veces el valor clínico humano de  $C_{máx}$ ).

En perros, prucaloprida altera los patrones de motilidad colónica a través de la estimulación del receptor 5-HT4 de serotonina: estimula la motilidad del colon proximal, aumenta la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciamiento gástrico retardado. Además, prucaloprida induce contracciones migratorias gigantes. Estas son equivalentes a los movimientos masivos colónicos en humanos que proveen la fuerza propulsiva principal para la defecación En perros, nos efectos observados en el tracto gastrointestinal fueron sensibles al bloque corresponsistas selectivos del receptor 5-HT4, demostrando que los efectos observados son ejercidos por vía de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT4.

## Efectos farmacodinámicos

Contracciones de propagación de alta amplitud

Los efectos farmacodinámicos de prucaloprida han sido confirmados en sujetos humanos con estreñimiento crónico usando una manometría en un estudio abierto; aleatorizado, cruzado, cegado al lector que investigó el efecto de 2 mg de prucaloprida y un laxante osmótico en la motilidad del colon determinada mediante el número de contracciones colónicas de propagación de alta amplitud (HAPC, también conocidas como contracciones migratorias gigantes). En comparación con un tratamiento para el estreñimiento que funciona a través de la acción osmótica, la estimulación procinética con prucaloprida aumentó la motilidad colónica medida mediante el número de HAPC durante las primeras 12 horas después de la ingesta.

Los efectos farmacocinéticos de prucaloprida relacionados con su actividad procinética fueron estudiados en sujetos sanos y en pacientes con estreñimiento crónico a dosis de 0.5 a 4 mg una vez al día. En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con un placebo y cruzado con el uso de una manometría en sujetos sanos que recibieron 4 mg de prucaloprida una vez al día (2 veces la dosis humana máxima recomendada de 2 mg) o placebo durante 7 días, se demostró que prucaloprida aumentó la amplitud de las HAPC sin afectar la actividad fásica colónica.

### Tiempos de tránsito colónico

Prucaloprida acelera el tránsito colónico a una dosis de 2 mg. Un análisis integrado de 3 estudios aleatorizados, controlados por un placebo, de determinación de dosis en 280 sujetos con estreñimiento idiopático crónico mostró que, después del tratamiento con prucaloprida en dosis una vez al día de 2 mg o 4 mg (2 veces la dosis humana máxima recomendada), el tiempo de tránsito colónico se redujo 12 horas y 13.9 horas, respectivamente, en comparación con un aumento de 0.5 horas en el grupo del placebo. Además, se descubrió una correlación positiva entre la gravedad de los síntomas del estreñimiento y la disminución del tiempo de tránsito colónico.

### 6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia renal que requiera de diálisis.

NOMBRE: Dr. Hector Hernandez Orozco



### ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. de C.V.

- Perforación u obstrucción intestinal por trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, enfermedades inflamatorias graves del tracto intestinal, como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y megacolon/megarrecto tóxico.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### Pacientes con insuficiencia renal

La excreción renal es la vía principal de eliminación de prucaloprida (ver *Farmacocinética*). Se recomienda una dosis de 1 mg en pacientes con insuficiencia renal grave (ver *Dosis y vía de administración*).

### **Enfermedades concomitantes**

Hay poca información en pacientes con enfermedades concomitantes graves o clínicamente inestables (por ejemplo, enfermedad hepática, cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos o psiquiátricos, cáncer o SIDA y otros trastornos endocrinológicos). Por lo tanto, se debe tener cuidado al recetar RESOTRANS® a pacientes con estas condiciones.

### **Anticonceptivos orales**

En caso de diarrea severa, la eficacia de los anticonceptivos orales puede reducirse y se recomienda el uso de un método anticonceptivo adicional para prevenir posible falla del anticonceptivo oral (véase la información para prescribir del anticonceptivo oral).

## Comportamiento e ideas suicidas

En estudios clínicos y experiencias post-comercialización, se han reportado casos de suicidio, intento de suicido e ideación suicida. No se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con RESOTRANS® y el incremento de riesgo de ideación o comportamientos suicidas.

Monitoree a todos los pacientes tratados con RESOTRANS® para detectar un persente de la depresión o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas. Aconsejar a los pacientes, a sus cuidadores y familiares, que estén al tanto de cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento y de alertar médico de inmediato recentadores.

## Poblaciones especiales

### Pacientes pediátricos

Después de una dosis oral única de 0.03 mg/kg en pacientes pediátridos con edades entre los 4 y 12 años, la C<sub>max</sub> de prucaloprida fue similar a la de los adultos después de una dosis única de 2 mg. El ABC no ligada fue 30-40% menor que en adultos después de la administración de 2 mg. La exposición no ligada fue similar a lo largo de todo el rango de edad (4-12 años). La vida media terminal promedio en pacientes pediátricos fue de aproximadamente 19 horas (rango 11.6 a 26.8 horas). La seguridad y eficacia de prucaloprida fue evaluada en pacientes pediátricos en un estudio doble ciego, controlado con placebo. Los resultados de eficacia no apoyan el uso de RESOTRANS® en pacientes pediátricos y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (ver *Estudios clínicos*).

## Pacientes geriátricos

Tras la administración de una dosis única diaria de 1 mg, las concentraciones plasmáticas pico y el ABC de prucaloprida en pacientes geriátricos fueron 26-28% más elevadas que en adultos jóvenes. Este efecto puede ser atribuido a la disminución en la función renal de los pacientes geriátricos.

## Insuficiencia hepática

La eliminación no renal contribuye aproximadamente hasta el 35% de la eliminación total. Después de una dosis de 2 mg, la C<sub>máx</sub> y ABC de prucaloprida fueron en promedio 10-20% más altas en sujetos con insuficiencia hepática moderada a severa que en sujetos con función hepática normal.

### Insuficiencia renal

En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron en promedio 25% y 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve ( $Cl_{CR}$  50 -  $\leq$ 79 mL/min/1.73m²) y moderada ( $Cl_{CR}$  25 -  $\leq$ 49 mL/min/1.73m²), respectivamente. En sujetos con insuficiencia renal grave ( $Cl_{CR}$   $\leq$ 24 mL/min/1.73 m²), las concentraciones plasmáticas fueron 2.3 veces superiores a las concentraciones en adultos sanos.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA Embarazo

La experiencia con RESOTRANS® durante el embarazo es limitada. Se pan observado casos de aborto espontáneo durante los estudios clínicos, aunque la elacio con RESOTRANS MEDICO desconoce, en presencia de otros factores de riesgo. Estudios animales parte de electros daninos directos o indirectos en el embarazo, desarrollo fetal o embrionario, parto o desarrollo postnatal (ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis y sobre la fertilidad).

No se recomienda el uso de RESOTRANS® durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deberán emplear métodos efectivos de anticoncepción durante el tratamiento remRESOTRANS®

### Lactancia

Prucaloprida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas no se esperan efectos en los recién nacidos/infantes durante la lactancia. Dada la ausencia de datos en humanos en mujeres que amamantan mientras toman RESOTRANS®, no se recomienda utilizar RESOTRANS® durante el periodo de lactancia.

### 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En un análisis integrado de 17 estudios doble ciego, controlados con placebo, RESOTRANS® fue administrado por vía oral aproximadamente a 3300 pacientes con estreñimiento crónico. De estos pacientes, casi 1500 pacientes recibieron RESOTRANS® a la dosis recomendada de 2 mg por día, mientras que aproximadamente 1360 pacientes fueron tratados con 4 mg diarios de RESOTRANS®. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas asociadas con RESOTRANS® con la dosis de 2 mg son dolor de cabeza (17.8%) y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal [13.7%], nausea [13.7%] y diarrea [12.0%]. Las reacciones adversas ocurren predominantemente al inicio de la terapia y, por lo general, desaparecen a los pocos días con la continuación del tratamiento. Otras reacciones adversas se han reportado ocasionalmente. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderados en intensidad.

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en estudios clínicos controlados a la dosis recomendada de 2 mg con frecuencias que corresponden a *Muy común* (≥1/10), *Común* (≥1/100 a <1/10), *Poco común* (>1/1,000 a <1/100). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se calculan con base en el análisis integrado de los 17 estudios clínicos doble ciego controlados con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento (RAs) asociadas con RESOTRANS®

Table it reduces the residue at incurrent (10 to) december to it it ince			
Clase de órgano/sistema	Categoría de incidencia	Reacción adversa al medicamento	
Trastornos del metabolismo y nutricionales	Común	Disminución del apetito	
Trastornos del sistema	Muy común	Dolor de cabeza	
nervioso	Común	Mareo	
2 0	Poco común	Temblores, migraña	
Trastornos cardiacos	Poco común	Palpitaciones	
Trastornos del oído y el laberinto	Poco común	Vértigo	

NOMBRE: Dr. Hector Hernandez Orozco



### ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. de C.V.

Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náusea, diarrea, dolor abdominal
	Común	Vómito, dispepsia, flatulencia, sonidos intestinales anormales
	Poco común	Hemorragia rectal
Trastornos renales y urinarios	Poco común	Poliaquiuria
Trastornos generales y	Común	Fatiga
alteraciones del sitio de administración	Poco común	Fiebre, malestar

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

## **Palpitaciones**

Se reportaron palpitaciones en 0.7% de los pacientes con placeto, 0.9% de los pacientes con 2 mg de RESOTRANS® y 1.5% de pacientes con 4 mg de RESOTRANS®. La mayoría de los pacientes continuaron utilizan de RESOTRANS®. Al igual que con cualquier otro nuevo síntoma, los pacientes deberán avisar la aparición de palpitaciones con su médico.

## Análisis de seguridad cardiovascular

Se llevó a cabo una evaluación por parte de un comité de adjudicación independiente de todos los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE por sus siglas en inglés) potenciales entre 27 estudios clínicos doble ciego y abiertos, concluidos para RESOTRANS® en pacientes adultos con estreñimiento idiopático crónico. La tasa de incidencia (IR, por sus siglas en inglés) estandarizada por 1000 sujetos-años para MACE para RESOTRANS® fue comparada con la IR para el placebo. La exposición total en los estudios doble ciego fue de 565.2 sujetos-años en el grupo de RESOTRANS®, 384 sujetos-años en el grupo del placebo y 2769 en los estudios clínicos doble ciego y abiertos. La IR para MACE fue de 3.5 (2 sujetos de 3366) en el grupo doble ciego de RESOTRANS®, 5.2 (2 sujetos de 2019) en el grupo del placebo y 3.3 (9 sujetos de 4472) para RESOTRANS® en los estudios clínicos combinados doble ciego y abiertos. Los datos no indican un aumento en el riesgo de MACE atribuible a RESOTRANS® al compararse con el placebo.

## Estudio cardiovascular observacional de cohortes

La seguridad general (CV) de RESOTRANS® fue evaluada en un estudio observacional de cohortes basado en la población usando las bases de datos de servicios de salud europeas. Se emparejaron a usuarios nuevos de RESOTRANS® (N=5,715) con usuarios nuevos de polietilenglicol 3350 (PEG) (N=29,372) para determinar la tasa de incidencia (IR, por sus siglas en inglés) estandarizada y la proporción de la tasa de incidencia (IRR, por sus siglas en inglés) ajustada por 1,000 personas-años para MACE. En este estudio de cohortes, la IR estandarizada mezclada para MACE fue de 6.57 (IC de 95%: 3.90, 10.39) para RESOTRANS® en comparación con una IR de 10.24 (IC de 95%: 6.97, 14.13) para PEG y la IRR para MACE fue de 0.64 (IC de 95%: 0.36, 1.14). Estos datos no indican un aumento en el riesgo de MACE en los pacientes que usaban RESOTRANS® en comparación con los pacientes que usaban PEG para el estreñimiento idiopático crónico.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Prucaloprida tiene un bajo potencial de interacción farmacocinética. Se excreta de forma extensiva sin cambios por la orina (aproximadamente 60% de la dosis) mediante filtración pasiva y los transportadores renales activos (P-gp y BCRP) y el metabolismo *in vitro* es muy lento. Aunque se conocen 7 diferentes metabolitos, el más abundante de éstos en el plasma, R107504 (formado por O-desmetilación y oxidación de la función de alcohol resultante a un ácido carboxílico) representa 0-1.7% de la radioactividad plasmática total ABC<sub>0-24</sub>.

Prucaloprida no inhibió la actividad específica de CYP450 en estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos a concentraciones terapéuticas relevantes.

DICTAMINADOR MÉDICO

-4 JUL 2023

Dr. Héctor Hernández Orezco



## ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. de C.V.

Prucaloprida puede ser un sustrato débil de la P-glicoproteína (P-gp). Prucaloprida es un inhibidor *in vitro* débil de los transportadores P-gp y BCRP, y no es un inhibidor significativo de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, BSEP y MRP2.

## Efectos de prucaloprida en la farmacocinética de otros medicamentos

La coadministración de prucaloprida aumenta la C<sub>máx</sub> de eritromicina 40% y el ABC<sub>24h</sub> en un 28%. El mecanismo de esta interacción no es claro, pero este efecto no es clínicamente relevante.

Prucaloprida no tiene efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de warfarina, digoxina, alcohol, paroxetina o anticonceptivos orales.

## Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de prucaloprida

Ketoconazol (200 mg dos veces al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y P-gp, aumentó la exposición sistémica de prucaloprida aproximadamente 40%. Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante. Se pueden esperar interacciones de magnitud similar con otros inhibidores potentes de la P-gp como verapamilo, ciclosporina A y quinidina.

(

FECHA:

NOMBRE:

Dosis terapéuticas de probenecid, cimetidina, eritromicina y paroxetina no arectaron la farmacocinética de prucaloprida.

### Efecto de los alimentos

No se han observado interacciones con los alimentos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO Ninguna conocida.

## 12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

La información preclínica no mostró algún riesgo para los humanos basado en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva y del desarrollo (incluyendo toxicidad neonatal/juvenil).

### **Fertilidad**

Estudios en animales indican que no hay efecto en la fertilidad de machos o hembras.

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: 2 mg una vez al día.

Pacientes geriátricos (>65 años): Iniciar con 1 mg una vez al día (ver *Precauciones generales – Pacientes geriátricos*). Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 2 mg una vez al día.

**Niños y adolescentes:** RESOTRANS® no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años (ver *Precauciones generales - Pacientes pediátricos*).

**Pacientes con insuficiencia renal:** La dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG <30 mL/min/1.73 m²) es 1 mg una vez al día (ver *Contraindicaciones y Precauciones generales - Insuficiencia renal*). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

En estudios clínicos, el doblar la dosis a 4 mg no produjo un aumento en la eficacia.



Si la toma de RESOTRANS<sup>®</sup> una vez al día no es efectiva después de 4 semanas de tratamiento, el paciente deberá reexaminarse y tendrá que reconsiderarse el beneficio de continuar con el tratamiento.

Si el tratamiento continúa por más de 3 meses, el beneficio deberá revalorarse a intervalos regulares.

#### Vía de administración

RESOTRANS® comprimidos son para uso oral y pueden tomarse con o sin alimentos.

## 14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En un estudio en sujetos sanos, el tratamiento con RESOTRANS® fue bien tolerado cuando se administró conforme a un esquema de titulación de hasta 20 mg una vez al día (10 veces la dosis terapéutica recomendada). Una sobredosis puede resultar en síntomas que derivan de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos del medicamento e incluyen dolor de cabeza, náusea y diarrea. No hay un tratamiento específico disponible para casos de sobredosis de RESOTRANS®. Si se llegara a presentar un caso de sobredosis, el/la paciente deberá tratarse sintomáticamente y deberán instituirse medidas de soporte, conforme sea necesario. La pérdida excesiva de fluidos por diarrea o vómito puede requerir la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas.

#### 15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 7, 14 o 28 comprimidos de 1 mg o 2 mg e instructivo anexo.

## 16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese la caja bien cerrada. Manténgase en su empaque original.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deie al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

No se use en menores de 18 años.

Este medicamento contiene lactosa, que puede producir reacciones de hipersensibilidad.

Este medicamento puede afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y pharmacovigilance@lab-armstrong.com.mx

### 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V. División del Norte No. 3311, Col. Candelaria Coyoacán, C.P. 04380, Coyoacán, Ciudad de México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 066M2012 SSA IV Logo ®Marca Registrada IPP A