



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº - 13839

BUENOS AIRES,
21 DIC. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015097-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROSSMORE PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOSNE / PRUCALOPRIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PRUCALOPRIDA 1 mg - 2 mg, aprobada por Certificado Nº 57.555.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

LP
ESV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

13839

Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha
tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el
Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información
para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada
DOSNE / PRUCALOPRIDA Forma farmacéutica y concentración:
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PRUCALOPRIDA 1 mg - 2 mg, aprobada
por Certificado Nº 57.555 y Disposición Nº 7235/14, propiedad de la firma
ROSSMORE PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 140 a 141, 159
a 160 y 178 a 179, para los rótulos, de fojas 142 a 152, 161 a 171 y 180
a 190, para los prospectos y de fojas 153 a 158, 172 a 177 y 191 a 196,
para la información para el paciente.

UP

ESV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

-13839

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7235/14 los rótulos autorizados por las fojas 140 y 141, los prospectos autorizados por las fojas 142 a 152 y la información para el paciente autorizada por las fojas 153 a 158, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.555 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia auténtica de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015097-16-3

DISPOSICIÓN Nº

-13839

Jfs

Dr. ROBERTO [Signature]
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

SP

ERV



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**13839** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.555 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROSSMORE PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DOSNE / PRUCALOPRIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PRUCALOPRIDA 1 mg - 2 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7235/14.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-020826-12-4.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|----------------------------------|---|
| Rótulos, Prospectos e información para el paciente. | Anexo de Disposición Nº 7235/14. | Rótulos de fs. 140 a 141, 159 a 160 y 178 a 179, corresponde desglosar de fs. 140 a 141. Prospectos de fs. 142 a 152, 161 a 171 y 180 a 190 corresponde desglosar de fs. 142 a 152. Información para el paciente de fs. 153 a |

EN



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

| | | |
|--|--|---|
| | | 158, 172 a 177 y 191 a 196, corresponde desglosar de fs. 153 a 158.- |
|--|--|---|

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ROSSMORE PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.555 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de... **24 DIC. 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-015097-16-3

DISPOSICIÓN Nº

-13839

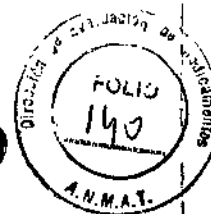
Jfs



DR. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

CP
55

Proyecto de estuche 1 38 39



Dosne® 1 mg

Prucaloprida
Comprimidos recubiertos
1 mg
Venta bajo receta
Industria Argentina

21 DIC. 2016

Lote
Vencimiento

Presentación: Cada envase contiene 7, 14, 28, 35, 42 y 56 comprimidos recubiertos para la venta al público, según corresponda la presentación de venta y 98, 497 y 994 para uso exclusivo de Hospitales.

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene 1 mg de Prucaloprida (1,32 mg como succinato de Prucaloprida); Lactosa anhidra 75,00 mg; Celulosa microcristalina 50,00 mg; Croscarmelosa sódica 25,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 10,00 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Opadry amarillo 10,00 mg; Triacetina 3,00 mg.

Posología: ver prospecto adjunto.

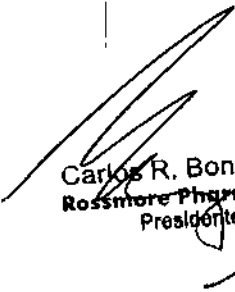
Conservación: Conservar en su envase original a temperatura menor a 30° C, protegido de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado Número 57555

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

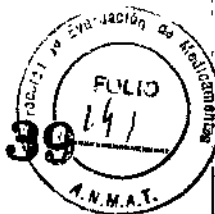
Rossmore Pharma S.A.
José Cubas 3351 C.A.B.A
Tel: 54 011 4574-4455/4477 // www.rossmore.us
Directora Técnica: Farm. Yanina M. Chinuri
Elaborado en Galicia 2652 C.A.B.A


Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente



ESV

Proyecto de estuche **13839**



Dosne ® 2 mg

Prucaloprida
Comprimidos recubiertos
2 mg
Venta bajo receta
Industria Argentina

Lote
Vencimiento

Presentación: Cada envase contiene 7, 14, 28, 35, 42 y 56 comprimidos recubiertos para la venta al público, según corresponda la presentación de venta y 98, 497 y 994 para uso exclusivo de Hospitales.

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene 2 mg de Prucaloprida (2,64 mg como succinato de Prucaloprida); Lactosa anhidra 75,00 mg; Celulosa microcristalina 50,00 mg; Croscarmelosa sódica 25,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 10,00 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Opadry blanco 10,00 mg; Triacetina 3,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

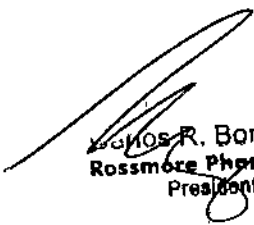
Conservación: Conservar en su envase original a temperatura menor a 30° C, protegido de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Certificado Número 57555

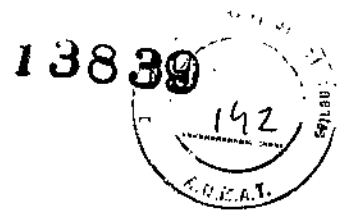
Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Rossmore Pharma S.A.
José Cubas 3351 C.A.B.A
Tel: 54 011 4574-4455/4477 // www.rossmore.us
Directora Técnica: Farm. Yanina M. Chinuri
Elaborado en Galicia 2652 C.A.B.A


Eugenio R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente

ESV

Proyecto de prospecto



Dosne ®

Prucaloprida

Comprimidos Recubiertos

1 mg

2 mg

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa

Dosne 1 mg

| | |
|----------------------------------|----------|
| Prucaloprida succinato..... | 1,32 mg |
| (Como Prucaloprida base)..... | 1,00 mg |
| Lactosa anhidra..... | 75,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 50,00 mg |
| Croscarmelosa sódica..... | 25,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal..... | 10,00 mg |
| Estearato de magnesio..... | 5,00 mg |
| Opadry amarillo..... | 10,00 mg |
| Triacetina..... | 3,00 mg |

Dosne 2 mg

| | |
|----------------------------------|----------|
| Prucaloprida succinato..... | 2,64 mg |
| (Como Prucaloprida base)..... | 2,00 mg |
| Lactosa anhidra..... | 75,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 50,00 mg |
| Croscarmelosa sódica..... | 25,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal..... | 10,00 mg |
| Estearato de magnesio..... | 5,00 mg |
| Opadry blanco..... | 10,00 mg |
| Triacetina..... | 3,00 mg |

Acción Terapéutica

Código ATC: A03AE04

Fármacos que actúan sobre los receptores de serotonina.

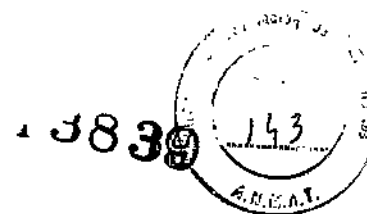
Indicaciones Terapéuticas

Dosne está indicado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en adultos en los cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado.

Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente

ESN

Características Farmacológicas



Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Prucaloprida es una dihidro-benzofuran-carboxamida con actividad procinética gastrointestinal. Prucaloprida es un agonista selectivo de alta afinidad del receptor de serotonina (5-HT₄), lo cual puede explicar sus efectos procinéticos. *In Vitro*, se ha detectado afinidad por otros receptores solo a concentraciones al menos 150 veces superiores a las concentraciones que exceden su afinidad por el receptor 5-HT₄. *In Vivo*, en ratas, Prucaloprida administrada en dosis superiores a 5 mg/kg (igual o superior a 30-70 veces la exposición clínica) indujo hiperprolactinemia por una acción antagonista a nivel del receptor D₂. En perros, Prucaloprida altera los patrones de motilidad del colon a través de la estimulación del receptor de serotonina 5-HT₄, estimula la motilidad colónica proximal, potencia la motilidad gastroduodenal y acelera el vaciado gástrico lento. Además, Prucaloprida induce contracciones peristálticas. Estas equivalen a movimientos de masa colónica en el humano y proporcionan la fuerza propulsora principal para la defecación. En perros, los efectos observados en el tracto digestivo son sensibles al bloqueo con antagonistas selectivos del receptor 5-HT₄, poniendo de manifiesto que los efectos observados se ejercen por medio de la acción selectiva sobre los receptores 5-HT₄.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Prucaloprida se absorbe rápidamente; después de una dosis única oral de 2 mg, la C_{máx} fue alcanzada en 2-3 horas. La biodisponibilidad oral absoluta es >90%. La ingesta de alimentos no afecta la biodisponibilidad oral de Prucaloprida.

Distribución

Prucaloprida se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución una vez alcanzado el estado estacionario (V_{dss}) de 567 litros. La unión a proteínas plasmáticas de Prucaloprida es de aproximadamente 30%.

Metabolismo

El metabolismo no es la vía principal de eliminación de Prucaloprida. El metabolismo hepático en humanos es muy lento, encontrándose sólo pequeñas cantidades de metabolitos. En un estudio de dosis orales con Prucaloprida marcada realizado en humanos, se recuperaron pequeñas cantidades de siete metabolitos en orina y heces. El metabolito cuantitativamente más importante en las excreciones, el R107504, daba cuenta del 3,2% y 3,1% de la dosis en orina y heces, respectivamente. Otros metabolitos identificados y cuantificados en la orina y las heces fueron el R084536 (formado por N-desalquilación) que daba cuenta del 3% de la dosis y productos de hidroxilación (3% de la dosis) y N-oxidación (2% de la dosis). El principio activo inalterado supuso un 92-94% de la radiactividad total en plasma. El R107504, R084536 y R104065 (formados por O-desmetilación) se identificaron como metabolitos plasmáticos menores.

ESN

Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidenta



Eliminación

Una gran proporción del fármaco activo es excretado de forma inalterada (el 60-65% de la dosis administrada en orina y al menos el 5% en heces). La excreción renal de Prucaloprida inalterada se debe tanto a la filtración pasiva como a la secreción activa. El aclaramiento promedio de Prucaloprida es de 317 ml/min. Su semivida terminal es de aproximadamente un día. El estado estacionario se alcanza a los 3-4 días. Con el tratamiento diario de 2 mg de Prucaloprida, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fluctúan entre 2,5 ng/ml y 7 ng/ml para los valores valle y pico, respectivamente. La proporción de acumulación después de la dosificación única diaria varió de 1,9 a 2,3. La farmacocinética de Prucaloprida es proporcional a la dosis dentro y más allá del rango terapéutico (estudiado hasta 20 mg). Prucaloprida administrada una vez al día muestra una cinética tiempo-independiente durante el tratamiento prolongado.

Farmacocinética poblacional

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

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

Pacientes con Insuficiencia renal: En comparación con los sujetos que presentan una función renal normal, las concentraciones plasmáticas de la Prucaloprida después de una dosis única de 2 mg fueron de media un 25% y un 51% más elevadas en los sujetos con insuficiencia renal leve (CICR 50-79 ml/min) y moderada (CICR 25- 49 ml/min), respectivamente. En los sujetos con insuficiencia renal avanzada (CICR \leq 24 ml/min), las concentraciones plasmáticas fueron 2,3 veces superiores a las concentraciones en los sujetos sanos.

Pacientes con Insuficiencia hepática: La eliminación no renal contribuye aproximadamente al 35% de la eliminación total. En un pequeño estudio de farmacocinética, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de Prucaloprida fueron como promedio un 10-20% mayores en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, en comparación con los sujetos sanos

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

Posología y forma de administración

Adultos: 2 mg, una vez al día, con o sin los alimentos, a cualquier hora del día.

ESV

Carlos R. Bongiorno
Ecosmora Pharma S.A.
Presidente

13839

145

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

En caso de que la administración única diaria de Prucaloprida no sea eficaz después de 4 semanas de tratamiento, se debería volver a examinar al paciente y volver a considerar el beneficio del tratamiento.

La eficacia de Prucaloprida ha sido establecida en estudios doble ciego controlados con placebo de hasta 3 meses de duración. La eficacia en periodos superiores a 3 meses no ha sido demostrada en estudios controlados con Placebo. En caso de tratamiento prolongado se debe reevaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada (> 65 años): Comenzar con 1 mg una vez al día. En casos necesarios, la dosis puede aumentarse a 2 mg una vez al día.

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

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

Población pediátrica: Dosne no debe utilizarse en niños ni en adolescentes menores de 18 años. Si bien el perfil de seguridad de Prucaloprida en niños es comparable al de los adultos, los estudios de eficacia en niños no demuestran un beneficio significativo en el uso pediátrico. (Ver *Eficacia Clínica y Seguridad*)

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo Prucaloprida o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia renal que requiera diálisis.

Perforación u obstrucción intestinal debida a trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, íleo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarecto/megacolon tóxico.

Cirugía intestinal reciente.

Advertencias y precauciones especiales

La excreción renal es la vía principal de eliminación de Prucaloprida. Se recomienda una dosis de 1 mg en los sujetos con insuficiencia renal grave.

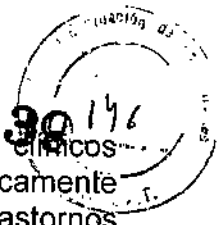
Se debe tener precaución al prescribir Dosne a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) ya que los datos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ESV

Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente



13830146



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prucaloprida en ensayos clínicos controlados en pacientes con enfermedad concomitante grave o clínicamente inestable (por ejemplo, enfermedad cardiovascular o pulmonar, trastornos neurológicos ó psiquiátricos, cáncer, SIDA o trastornos endocrinos). Dosne debe prescribirse con precaución en pacientes con dichas patologías. En concreto, Prucaloprida debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de arritmias o enfermedad isquémica cardiovascular.

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

Los comprimidos contienen Lactosa. Los pacientes con enfermedades hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) ó mala absorción de glucosa ó galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Es improbable que Dosne afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, Dosne puede ocasionar algunas veces mareos y cansancio, especialmente el primer día del tratamiento, lo cual puede tener un efecto sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Interacción con otros medicamentos

Generalidades

Prucaloprida presenta un bajo potencial de interacción farmacocinética. Se excreta sin alterar (aproximadamente el 60 % de la dosis) principalmente en orina y el metabolismo *In Vitro* es muy lento.

In Vitro: en los estudios en microsomas hepáticos humanos a concentraciones terapéuticamente relevantes, Prucaloprida no inhibió la actividad específica del CYP450, por lo tanto no se espera que las concentraciones terapéuticas del fármaco afecten el metabolismo mediado por CYP de otros medicamentos administrados conjuntamente.

Prucaloprida puede comportarse como un sustrato débil de la glicoproteína-P (P-gp), no es un inhibidor de la P-gp a concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Prucaloprida en la Farmacocinética de otros medicamentos

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

La Prucaloprida no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de la Warfarina, la Digoxina, el alcohol, la Paroxetina y anticonceptivos orales.

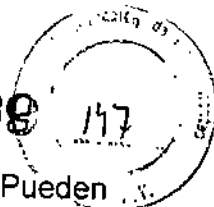
Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de la Prucaloprida

El Ketoconazol (200 mg 2 veces al día), un potente inhibidor de CYP3A4 y de P-gp, aumentó la exposición sistémica a la Prucaloprida en aproximadamente un 40%.

ESN

Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente

13839



Este efecto es demasiado pequeño para ser clínicamente relevante. Pueden esperarse interacciones de magnitud similar con otros inhibidores potentes de la P-gp tales como el Verapamilo, la Ciclosporina A y la Quinidina.

La administración de dosis terapéuticas de Probenecid, Cimetidina, Eritromicina y Paroxetina no afectó a la farmacocinética de la Prucaloprida.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría B1. La experiencia con Prucaloprida durante el embarazo es limitada. En los ensayos clínicos se han observado casos de aborto espontáneo, aunque se desconoce la relación de causalidad con Prucaloprida en presencia de otros factores de riesgo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos e indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. No se recomienda utilización de Prucaloprida durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Prucaloprida.

Lactancia

Prucaloprida se excreta en la leche materna, no obstante, no se esperan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de Prucaloprida administradas a la madre. De todas formas, al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de Prucaloprida durante la lactancia.

Fertilidad

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

Mujeres en edad fértil

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

Eficacia Clínica y Seguridad

Población adulta

La eficacia de Prucaloprida se ha establecido en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración en sujetos con estreñimiento crónico (n=1.279 con Prucaloprida, 1.124 mujeres, 155 hombres). Las dosis de Prucaloprida estudiadas en cada uno de estos tres estudios fueron de 2 mg y 4 mg una vez al día. La variable principal de valoración de la eficacia fue el porcentaje (%) de sujetos que alcanzaron la normalización de los movimientos intestinales definida como el promedio de tres o más deposiciones completas y espontáneas (DEC) por semana durante el periodo de tratamiento de 12 semanas.

ESN

Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente

La proporción de pacientes mujeres a quienes los laxantes no ofrecen el resultado adecuado tratadas con la dosis recomendada de 2 mg de Prucaloprida (n=458) que alcanzó un promedio de ≥ 3 DEC por semana fue del 31,0% (semana 4) y 24,7% (semana 12), frente al 8,6% (semana 4) y 9,2% (semana 12) con placebo. Se alcanzó una mejoría clínicamente significativa de ≥ 1 DEC por semana, la variable secundaria de valoración de la eficacia más importante, en el 51,0% (semana 4) y 44,2% (semana 12) de los pacientes tratados con 2 mg de Prucaloprida, frente al 21,7% (semana 4) y 22,6% (semana 12) de los tratados con placebo.

El efecto de Prucaloprida sobre las deposiciones espontáneas (DE) también demostró ser estadísticamente superior al placebo para la proporción de pacientes que presentó un aumento de ≥ 1 DE por semana a lo largo del periodo de tratamiento de 12 semanas. En la semana 12, el 68,3% de los pacientes tratados con 2 mg de Prucaloprida presentó un aumento promedio de ≥ 1 DE por semana frente al 37,0% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$ frente a placebo).

El tratamiento con Prucaloprida produjo una mejoría significativa en los síntomas abdominales (distensión abdominal, molestias, dolor y cólicos), síntomas relacionados con las deposiciones (deposiciones incompletas, falsa alarma, esfuerzo, demasiado duras, demasiado pequeñas) y síntomas rectales (deposiciones dolorosas, quemazón, sangrado/desgarro), que fueron determinados en la semana 4 y la semana 12.

También se observó un beneficio significativo en una serie de medidas de calidad de vida, tales como el grado de satisfacción con el tratamiento y con los hábitos intestinales, molestias físicas y psicosociales así como preocupaciones, en las evaluaciones realizadas en la semana 4 y en la semana 12.

Además, la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Prucaloprida en pacientes varones con estreñimiento crónico se evaluaron en un estudio de 12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (N=370). Se cumplió el criterio principal de valoración del estudio: un porcentaje más alto estadísticamente significativo de sujetos en el grupo de Prucaloprida (37,9%) tuvo un promedio de ≥ 3 DEC por semana en comparación con los sujetos en el grupo de tratamiento con placebo (17,7%) ($p < 0,0001$) durante el periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas. El perfil de seguridad de Prucaloprida fue acorde con el que se observó en las pacientes mujeres.

Estudio a largo plazo

La eficacia y la seguridad de Prucaloprida en pacientes (de ≥ 18 años de edad) con estreñimiento crónico fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de 24 semanas de duración (N=361). La proporción de pacientes con una frecuencia semanal promedio de ≥ 3 deposiciones espontáneas y completas (DEC) (es decir, pacientes con respuesta) durante la fase de tratamiento a doble ciego de 24 semanas no fue estadísticamente diferente ($p=0,367$) entre los grupos de tratamiento con Prucaloprida (25,1%) y con placebo (20,7%). La diferencia entre grupos de tratamiento en la frecuencia semanal promedio de ≥ 3 DEC no fue estadísticamente significativa a lo largo de las semanas 1 a 12, lo que no coincide con los otros 5 estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración, que demostraron eficacia en este punto temporal en pacientes adultos. En consecuencia, se considera que el estudio no es concluyente con respecto a la eficacia. Sin embargo, la totalidad

13839/49

de los datos, incluidos los otros estudios de doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas, respalda la eficacia de Prucaloprida. El perfil de seguridad de Prucaloprida en este estudio de 24 semanas fue coherente con el observado en los estudios previos de 12 semanas.

Se ha demostrado que Prucaloprida no produce fenómenos de rebote, ni induce dependencia.

Estudio TQT (Thorough QT/QTc Study)

Se ha realizado un estudio exhaustivo sobre el intervalo QT para evaluar los efectos de Prucaloprida a dosis terapéuticas (2 mg) y supraterapéuticas (10 mg) y se comparó con los efectos del placebo y un control positivo. Este estudio no mostró diferencias significativas entre Prucaloprida y el placebo en ninguna de las dosis, basado en las mediciones medias del QT y en un análisis de los valores extremos, confirmando los resultados de dos estudios controlados con placebo sobre el QT. En los ensayos clínicos doble ciego, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el segmento QT y de arritmias ventriculares fue baja y similar a la observada con placebo.

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad de Prucaloprida en pacientes pediátricos (de 6 meses a 18 años de edad) con estreñimiento funcional fueron evaluadas en un estudio de 8 semanas, a doble ciego y controlado con placebo (N = 213), seguido de un estudio de 16 semanas, abierto, controlado con comparador (polietilenglicol 4000) por un máximo de 24 semanas (N = 197). La dosis de inicio fue de 0,04 mg/kg/día, ajustada entre 0,02 y 0,06 mg/kg/día (hasta un máximo de 2 mg diarios) para los niños con un peso de menos de 50 kg, administrada en forma de solución oral de Prucaloprida o el placebo correspondiente.

Los niños con un peso mayor 50 kg recibieron 2 mg/día de Prucaloprida en comprimidos o el placebo correspondiente.

La respuesta al tratamiento fue definida como un promedio de ≥ 3 deposiciones espontáneas (DE) por semana, y un promedio de episodios de incontinencia fecal de ≤ 1 cada 2 semanas. Los resultados del estudio no indicaron ninguna diferencia en eficacia entre Prucaloprida y el placebo, con tasas de respuesta del 17% y 17,8%, respectivamente (P= 0,9002). Prucaloprida fue bien tolerado en términos generales. La incidencia de sujetos con un mínimo de 1 acontecimiento adverso emergente del tratamiento fue similar entre el grupo de tratamiento con Prucaloprida (69,8%) y el grupo de placebo (60,7%).

Globalmente, el perfil de seguridad de Prucaloprida en niños fue el mismo que en adultos.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Prucaloprida son cefalea (17,8 %) y síntomas gastrointestinales, dolor abdominal (13,7%), náuseas (13,7%), o diarrea (12,0%).

ES

Carlos R. Bongiorno,
Roosmore Pharma S.A.
Presidente





Las reacciones adversas ocurren principalmente al inicio del tratamiento y suelen desaparecer al cabo de pocos días sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Se han descrito ocasionalmente otras reacciones adversas, la mayoría de intensidad leve a moderada.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas de 2 mg. Las frecuencias corresponden a: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se han calculado en base al análisis integrado de 17 estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Apetito disminuido.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Frecuente: Mareo.

Poco frecuentes: temblor.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, diarrea, dolor abdominal.

Frecuentes: vómitos, dispepsia, flatulencia, ruidos intestinales anormales.

Poco frecuente: hemorragia rectal.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: polaquiuria.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Frecuentes: fatiga.

Poco frecuentes: fiebre, malestar general.

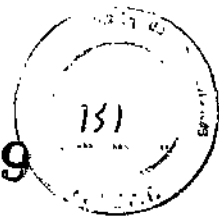
Descripción de algunas reacciones adversas

Después del primer día de tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento fueron similares a las observadas con el placebo (diferencia de incidencia entre Prucaloprida y placebo inferior al 1%) exceptuando las náuseas y diarreas que ocurrieron con mayor frecuencia con Prucaloprida aunque menos pronunciadas (diferencias entre 1 y 3%).

Se describieron palpitaciones en el 0,7% de los pacientes con placebo, en el 0,9% con dosis de 1 mg, en el 0,9% que recibieron 2 mg de Prucaloprida y en el 1,9% de los que recibieron 4 mg. La mayoría de los pacientes continuó utilizando Prucaloprida. Los pacientes deberían informar al médico si aparecen palpitaciones, al igual que ocurre con cualquier nuevo síntoma.



13839



Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su Médico y/o Farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar el formulario que se encuentra en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

También puede llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

Con la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Sobredosis

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el tratamiento con Prucaloprida fue bien tolerado cuando se administró a una pauta creciente de hasta 20 mg una vez al día (10 veces la dosis terapéutica recomendada). La sobredosis puede producir síntomas derivados de una exageración de los efectos farmacodinámicos conocidos de la Prucaloprida, e incluyen cefalea, náuseas y diarrea.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 // 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Datos Farmacéuticos

Periodo de vida útil

2 años.

Conservación y almacenamiento

Envase primario Aluminio/Aluminio. Conservar en su envase original a temperatura menor a 30° C, protegido de la luz y la humedad.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentaciones

Envase primario: Blísteres Aluminio/Aluminio de 7 comprimidos recubiertos.

Envase secundario: Estuche de cartulina. Cada estuche contiene 7, 14, 28, 35, 42 y 56 comprimidos recubiertos para la venta al público, según corresponda la presentación de venta y 98, 497 y 994 para uso exclusivo de Hospitales.

ESV
Carlos R. Bongiorno
Rasmore Pharma S.A.
Presidente

13839



Consejos especiales de eliminación y manipulación

No se han descrito hasta el momento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57555

Rossmore Pharma S.A.

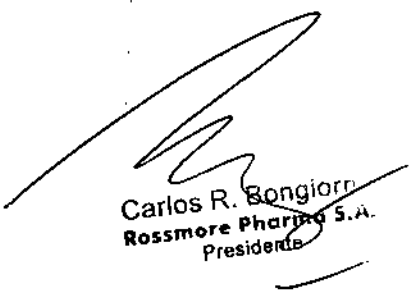
José Cubas 3351 – C.A.B.A.

Tel: (011) 4574-4455/4477 // www.rossmore.us

Directora Técnica: Farm. Yanina Chinuri

Elaborado en Galicia 2652 – C.A.B.A

Última revisión: .../.../...


Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente



ESN

13839



Proyecto de prospecto de información para el paciente

Dosne®

Prucaloprida

Comprimidos Recubiertos

1 mg

2 mg

Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa

Dosne 1 mg

| | |
|-----------------------------------|----------|
| Prucaloprida succinato..... | 1,32 mg |
| (Como Prucaloprida base) | 1,00 mg |
| Lactosa anhidra | 75,00 mg |
| Celulosa microcristalina | 50,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 25,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 10,00 mg |
| Estearato de magnesio | 5,00 mg |
| Opadry amarillo..... | 10,00 mg |
| Triacetina | 3,00 mg |

Dosne 2 mg

| | |
|-----------------------------------|----------|
| Prucaloprida succinato..... | 2,64 mg |
| (Como Prucaloprida base) | 2,00 mg |
| Lactosa anhidra | 75,00 mg |
| Celulosa microcristalina | 50,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 25,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 10,00 mg |
| Estearato de magnesio | 5,00 mg |
| Opadry blanco..... | 10,00 mg |
| Triacetina | 3,00 mg |

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

ESN

Carlos R. Bongiorno
Jossmore Pharma S.A.
Presidente

13839



Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Dosne y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dosne?
3. ¿Cómo tomar Dosne?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Dosne
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Dosne y para qué se utiliza?

Dosne contiene el principio activo Prucalopride succinato. Dosne pertenece a un grupo de medicamentos que potencian la motilidad intestinal (procinéticos gastrointestinales). Actúa sobre la pared muscular del intestino, ayudando a restaurar el funcionamiento normal del mismo. Dosne está indicado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en adultos en los cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Dosne?

No tome Dosne si:

- es alérgico a Prucalopride o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- padece Insuficiencia renal que requiere diálisis.
- padece perforación u obstrucción intestinal debida a trastorno estructural o funcional de la pared intestinal, ileo obstructivo, trastornos inflamatorios graves del tracto intestinal como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y megarecto/megacolon tóxico.
- recientemente se ha practicado cirugía intestinal.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dosne.

Tenga especial cuidado con Dosne e informe a su médico si:

- padece enfermedad del hígado grave,
- está actualmente bajo supervisión médica debido a un problema médico grave como enfermedad pulmonar o cardiaca, problemas de salud mental o del sistema nervioso, cáncer, SIDA o un trastorno hormonal.
- Los comprimidos contienen Lactosa. Los pacientes con enfermedades hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) ó mala absorción de glucosa ó galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso de Dosne con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Toma de Dosne con alimentos y bebidas

Dosne puede administrarse con o sin alimentos y bebidas a cualquier hora del día.

ESV

Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente

Embarazo, lactancia y fertilidad

Dígale a su médico si usted está, cree estarlo o planea quedar embarazada. Su médico evaluará el riesgo potencial de tomar Dosne durante el embarazo y la lactancia.

No se recomienda utilización de Prucaloprida durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Prucaloprida.

Prucaloprida se excreta en la leche materna, no obstante, no se esperan efectos en el lactante a dosis terapéuticas de Prucaloprida administradas a la madre. De todas formas, al no disponer de datos en humanos, no se recomienda el uso de Prucaloprida durante la lactancia.

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

Consúltele a su médico y/ o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Dosne afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, Dosne puede ocasionar algunas veces mareos y cansancio, especialmente el primer día del tratamiento, lo cual puede tener un efecto sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Población pediátrica

Dosne no debe utilizarse en niños ni en adolescentes menores de 18 años. Si bien el perfil de seguridad de Prucaloprida en niños es comparable al de los adultos, los estudios de eficacia en niños no demuestran un beneficio significativo en el uso pediátrico.

3. ¿Cómo tomar Dosne?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto y/o las indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico y/o farmacéutico. Tome Dosne cada día durante el tiempo indicado por su médico.

Es posible que su médico desee volver a evaluar su estado y el beneficio de seguir con el tratamiento una vez transcurridas las primeras 4 semanas y posteriormente a intervalos regulares.

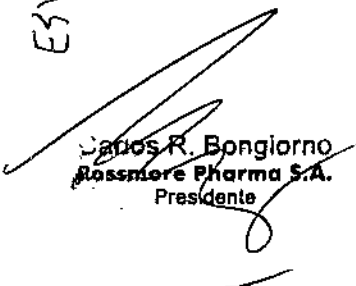
La dosis recomendada de Dosne en la mayoría de los pacientes es de un comprimido de 2 mg una vez al día, con ó sin alimentos, a cualquier hora del día.

No obtendrá mejores resultados tomando dosis superiores a las recomendadas.

Si usted tiene más de 65 años o tiene una enfermedad de hígado grave, la dosis inicial recomendada es de un comprimido de 1 mg una vez al día, que su médico podrá aumentar a 2 mg al día si lo considera necesario.

Su médico también podrá recomendar una dosis inferior de un comprimido de 1 mg al día si usted padece enfermedad renal grave ó enfermedad hepática grave.

ESV


Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente



Si olvidó tomar Dosne

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

- 13839



Si interrumpe el tratamiento con Dosne

Es posible que vuelva a padecer estreñimiento.

Si toma más Dosne del que debe

Es importante que tome la dosis prescrita por su médico. Si usted ha tomado más Dosne del que debiera, es posible que tenga diarrea, dolor de cabeza y/o náuseas. En caso de diarrea, asegúrese de beber suficiente agua y consultar con su médico.

Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos de Dosne, o si otra persona ha tomado su medicamento, consulte a un médico inmediatamente. Es posible que necesite atención médica. Si es posible, muéstrele al médico el envase.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 // 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777 // 0800-333-0160

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico y/ o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Dosne puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los efectos adversos ocurren fundamentalmente al inicio del tratamiento y suelen desaparecer al cabo de unos días continuando el tratamiento.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas a las dosis recomendadas de 2 mg. Las frecuencias corresponden a: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Apetito disminuido.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Frecuente: Mareo.

Poco frecuentes: temblor.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: palpitaciones.

ESV

Carlos R. Bongiorno
Cosmos Pharma S.A.
Presidente

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, diarrea, dolor abdominal.

Frecuentes: vómitos, dispepsia, flatulencia, ruidos intestinales anormales.

Poco frecuente: hemorragia rectal.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: polaquiuria.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Frecuentes: fatiga.

Poco frecuentes: fiebre, malestar general.

13839

157

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico y/o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar el formulario que se encuentra en la página web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

También puede llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

Con la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Dosne

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blister y en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar el producto en el blister original, protegido de la luz y la humedad, a una temperatura menor a 30° C.

Periodo de vida útil: 2 años.

6. Contenido del envase e información adicional

Presentación: Estuches conteniendo 7, 14, 28, 35, 42 y 56 comprimidos recubiertos para la venta al público, según corresponda la presentación de venta y 98, 497 y 994 para uso exclusivo de Hospitales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57555

ESV

Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente

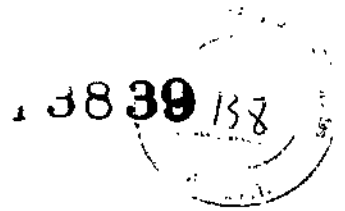
Rossmore Pharma S.A.

José Cubas 3351 – C.A.B.A.

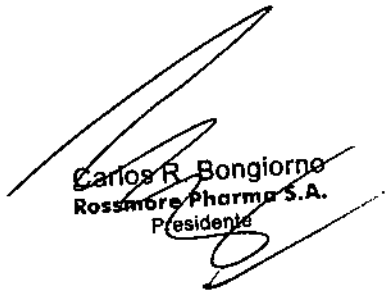
Tel: (011) 4574-4455/4477 // www.rossmore.us

Directora Técnica: Farm. Yanina Chinuri

Elaborado en Galicia 2652 – C.A.B.A



Última revisión: .../.../...


Carlos R. Bongiorno
Rossmore Pharma S.A.
Presidente



NSV