Prucalopride

Resolor	**Shire Italia**
14 compresse 1 mg	€ 35,58
14 compresse 2 mg	€ 49,91
28 compresse 1 mg	€ 49,91
28 compresse 2 mg	€ 99,35
Classe C. Ricetta ripetibile. Monitoraggio intensivo	

Indicazioni registrate: *Trattamento sintomatico della costipazione cronica nelle donne a cui i lassativi non riescono a fornire adeguato sollievo.*

Dose: *2 mg una volta al giorno con o senza cibo, a qualsiasi ora del giorno.*

Proprietà farmacologiche

La prucalopride è un agonista selettivo dei recettori 5-HT_4 della serotonina con effetti enterocinetici, registrato tramite procedura centralizzata europea nel trattamento della costipazione cronica[1].

Il farmaco, anche se recente, in realtà non è nuovo. La Janssen ha condotto le prime sperimentazioni cliniche sulla prucalopride alla fine degli anni '90. In quegli anni, la stessa ditta produttrice aveva commercializzato la cisapride, un altro procinetico agonista dei recettori 5HT_4 della serotonina, prima soggetto a forti limitazioni prescrittive poi ritirato a causa delle aritmie cardiache potenzialmente mortali legate al suo impiego. Durante questo periodo, gli studi in corso sulla prucalopride sono stati interrotti, probabilmente per i rischi osservati con la cisapride, ma dopo la seconda metà del 2000 sono ripresi grazie ad un accordo con la Movetis. Nel 2007, il tegaserod, un altro agonista dei recettori serotoninergici 5HT_4 approvato nel 2002 dalla FDA nel trattamento della stipsi nelle donne con sindrome del colon irritabile e della stipsi cronica in adulti con età inferiore ai 65 anni, veniva ritirato dal mercato[2]. Una analisi post-marketing, non pubblicata, dei primi studi clinici aveva infatti mostrato una frequenza più elevata di eventi cardiovascolari gravi (comprendenti angina, infarto miocardico e ictus) nei pazienti che avevano assunto tegaserod rispetto a quelli trattati con placebo. Su oltre 11.600 pazienti trattati con tegaserod, 13 (0,11%) avevano avuto un evento ischemico contro solo un paziente su più di 7.000 trattati con placebo (0,01%)[2]. Secondo la ditta produttrice, prucalopride sarebbe esente da questi rischi in virtù di una maggiore selettività recettoriale rispetto a cisapride e tegaserod.

Dopo somministrazione orale, la prucalopride viene ben assorbita (biodisponibilità > 90%) e raggiunge le concentrazioni plasmatiche massime in 2-3 ore, con steady state entro 3-4 giorni[3]. Viene eliminata principalmente con le urine per lo più come farmaco immodificato (60%). L'emivita è di circa 24 ore. Negli anziani e nei soggetti con insufficienza renale lieve-moderata, i livelli ematici del farmaco risultano maggiori del 25-50%[3] e richiedono una riduzione della dose.

Efficacia clinica

La stitichezza è un problema comune soprattutto nelle donne e negli anziani. La variabilità fisiologica nella frequenza delle defecazioni è talmente ampia da renderne non univoca la definizione stessa[4]. La diagnosi di stitichezza cronica viene fatta generalmente sulla base di sintomi che includono meno di 3 evacuazioni intestinali alla settimana, con presenza di feci dure e difficili da eliminare. La stitichezza può essere indotta da farmaci (es. oppioidi, triciclici, calcio-antagonisti) o da disordini funzionali od organici (es. ipercalcemia, ipotiroidismo, morbo di Parkinson)[4]. Ad esclusione degli anziani e dei pazienti allettati, nei quali la stitichezza cronica può causare la formazione di fecalomi e "falsa diarrea", negli altri soggetti non comporta rischi di rilievo. Quando le modificazioni alimentari (dieta ricca di fibre) e comportamentali (assunzione abbondante di liquidi, esercizio fisico regolare) risultano inadeguate, si possono impiegare regolarmente, anche per lunghi periodi, lassativi formanti massa come lo psillio e l'ispagula e lassativi osmotici (es. lattulosio, lattitolo, macrogol)[4,5]. I lubrificanti (es. olio di vaselina) e gli stimolanti (es. bisacodile, senna, picosolfato) dovrebbero essere usati per brevi periodi a causa dei loro effetti indesiderati[4]. I lassativi per via rettale (supposte o clisteri) possono essere utili occasionalmente per un sollievo rapido, in caso di difficoltà defecatorie o per la riabilitazione intestinale[4]. Ad oggi non esiste consenso su quale farmaco si debba utilizzare nei soggetti che non rispondono ai lassativi.

L'efficacia della prucalopride è stata valutata in 3 studi randomizzati, in

doppio cieco, controllati con placebo[6-8]; un quarto RCT è stato condotto su una popolazione anziana[9].
I tre studi hanno arruolato soggetti adulti dai 17 ai 95 anni (età media 47 anni), prevalentemente donne (88%), con costipazione cronica (durata media 20 anni) senza cause iatrogene, funzionali od organiche. I soggetti dovevano presentare da almeno 6 mesi non più di 2 movimenti intestinali "spontanei" (a distanza di oltre 24 ore dall'assunzione di un lassativo) per settimana, accompagnati (in almeno un quarto delle occasioni) da sintomi quali intenso sforzo alla defecazione, feci dure, sensazione di incompleta evacuazione[6-8]. Il precedente uso di lassativi non rientrava tra i criteri di inclusione e non tutti gli studi hanno riportato quanti soggetti avessero tentato prima l'uso di lassativi, quali e per quanto tempo, né il grado di soddisfazione al trattamento. Durante lo studio non era ammesso l'uso di lassativi, ma in caso di assenza di evacuazioni per 3 giorni consecutivi era possibile assumere bisacodile come "salvataggio". Gli studi hanno coinvolto un totale di 1.974 soggetti (620 il primo studio[6], 713 il secondo[7], 641 il terzo[8]) randomizzati a prucalopride 2 mg o 4 mg una volta al giorno o a placebo per 12 settimane. La misura di esito primaria era rappresentata dalla percentuale di soggetti che riportavano una normalizzazione dei movimenti intestinali definita come una media di 3 o più movimenti spontanei e completi dell'intestino (Spontaneous Complete Bowel Movements, SCBM) per settimana nell'arco del periodo di trattamento di 12 settimane. La prucalopride si è dimostrata statisticamente più efficace del placebo nell'end point primario, senza vantaggi dose-dipendenti. I dati cumulativi dei 3 studi e una analisi post-hoc per sottogruppi, circoscritta alla dose di 2 mg e alle donne, indicano che la percentuale dei soggetti che alla 12ª settimana raggiungono una media di SCBM ≥ 3 per settimana è del 23,6% contro l'11,3% con placebo[1]. La differenza non è stata significativa negli uomini, probabilmente per l'insufficiente potenza statistica (gli uomini erano soltanto 155); questo ha portato alla limitazione d'impiego del farmaco alle donne[2]. La percentuale di soggetti che hanno ottenuto almeno un movimento intestinale in più per settimana (end point secondario) è stata del 43,1% nel gruppo prucalopride 2 mg e del 24,6% nel gruppo placebo[1].
Nonostante i risultati depongano a favore dell'efficacia della prucalopride, va sottolineato come solo un quarto dei soggetti arruolati abbia raggiunto l'end point primario e come il farmaco non abbia ridotto tangibilmente l'assunzione di lassativi di salvataggio: la differenza tra i due gruppi è consistita in meno di una compressa di bisacodile alla settimana anziché due (1,1 vs 1,9).
In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, 303 soggetti tra i 64 e i 95 anni (età media 76 anni) in maggioranza donne (70%) che soffrivano di stitichezza cronica da oltre 20 anni, sono stati trattati con prucalopride 1 mg, 2 mg, 4 mg o con placebo per 4 settimane[9]. Dopo 4 settimane, la percentuale di soggetti che ha raggiunto la normalizzazione dei movimenti intestinali (SCBM ≥ 3 per settimana) è stata 39,5% (1 mg), 32,0% (2 mg) e 31,6% (4 mg) contro 20,0% con placebo; la differenza è risultata statisticamente significativa solo con la dose da 1 mg[9].

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi della prucalopride sono stati valutati su oltre 2.700 soggetti con stitichezza cronica trattati con dosi giornaliere da 0,5 a 4 mg in studi clinici di fase II e di fase III controllati con placebo[1]. Gli effetti indesiderati più frequenti sono stati mal di testa e sintomi gastrointestinali (dolore, nausea, diarrea), ciascuno dei quali ha interessato il 20% circa dei soggetti. Questi disturbi si sono manifestati soprattutto all'inizio del trattamento e di solito sono scomparsi entro alcuni giorni di uso continuato.
Le palpitazioni sono state più frequenti nei soggetti trattati con la dose più alta di prucalopride (1,9% con 4 mg) rispetto a quelli trattati con placebo (0,7%)[1,3]. Secondo l'Agenzia europea (EMA) non si possono trarre conclusioni definitive sul meccanismo eziologico. Il primo giorno del trattamento è accompagnato da un piccolo aumento della frequenza cardiaca (osservato insieme ad un aumento della pressione arteriosa anche nell'animale)[1,3] e questo, combinato coi sintomi gastrointestinali e/o con la cefalea, in alcuni soggetti potrebbe contribuire alla comparsa delle palpitazioni. L'associazione con eventi cardiovascolari gravi è difficile da dimostrare e non è sostenuta dai dati clinici disponibili: l'incidenza di eventi ischemici è risultata bassa, paragonabile a quella del placebo (0,2% vs 0,1%)[1].
Durante gli studi non sono stati segnalati casi di prolungamento del QT e i due studi disegnati per valutare gli effetti della prucalopride sull'intervallo QT hanno coinvolto soggetti altamente selezionati e non erano in grado di rilevare questo evento[1]. Di fatto, il rischio di un prolungamento del QT con le sequele correlate- aritmia ventricolare ed eventi ischemici- non si può escludere e la stessa scheda tecnica raccomanda di usare la prucalopride con cautela in pazienti che assumono farmaci concomitanti che causano un prolungamento del QT[3]. Gli effetti avversi cardiovascolari del farmaco sono oggetto di un piano specifico di monitoraggio post-marketing dell'EMA.

Gravidanza

Durante gli studi clinici sono stati osservati casi di aborto spontaneo che, pur in assenza di una relazione di causalità certa col farmaco, hanno portato alla raccomandazione di non impiegare la prucalopride in gravidanza[1,3].
Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi durante il trattamento con prucalopride[3].

Interazioni

La prucalopride è un substrato per la glicoproteina P e l'impiego concomitante di potenti inibitori di questa molecola di trasporto (es. antimicotici azolici, ciclosporina)

può comportare un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche[1].

Costo

La prucalopride è un farmaco soggetto a ricetta medica non ripetibile ed è a totale carico del cittadino, come tutti i lassativi. I lassativi sono medicinali OTC o SOP, perciò soggetti costi di vendita discrezionali da parte della farmacia. Il confronto tiene conto di un loro prezzo medio.

Farmaco	Dose	Costo/die (€)	Costo/anno (€)
Prucalopride	1 o 2 mg al giorno	1,8-3,5	650-1295
Ispagula Husk *(es. Fibrolax)*	2 buste al giorno	0,9	347
Sterculia *(es. Normacol)*	2-4 buste al giorno	0,7-1,4	255-510
Lattulosio *(es. Duphalac)*	10-30 ml al giorno	0,3-1,0	128-384
Macrogol 3350 *(es. Movicol)*	1-2 buste al giorno	0,5-1,1	206-412
Macrogol 4000 *(es. Isocolan)*	1-2 buste al giorno	1-2	365-730
Picosolfato *(es. Guttalax)*	2-3 capsule al giorno	0,4-0,7	165-248
Bisacodile *(es. Normalene)*	2-3 cpr al giorno	0,5-0,7	175-263

La prucalopride è un agonista dei recettori 5-HT_4 della serotonina proposto come enterocinetico nel trattamento della stitichezza cronica nelle donne in cui i lassativi non riescono a fornire alcun sollievo. Ha una efficacia clinica modesta (la maggior parte dei soggetti non risponde al farmaco) e non riduce tangibilmente il ricorso ai lassativi, con una scarsa tollerabilità durante i primi giorni di trattamento. Per di più, i rischi cardiovascolari legati ad un uso continuativo non sono sufficientemente documentati: farmaci con azioni simili sui recettori della serotonina come cisapride e tegaserod, sono stati ritirati dal commercio per i gravi eventi ischemici cardiovascolari. Può essere pericoloso se usato in gravidanza. Ha un costo molto alto. Il profilo beneficio/rischio ne sconsiglia l'uso nella stitichezza cronica in cui è più prudente continuare ad usare i lassativi di massa.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Resolor. EMEA/H/C/1012. www.ema.europa.eu.
2. Tegaserod ritirato dal mercato. *The Medical Letter* 2007; XXXVI:52.
3. Resolor. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
4. Constipation in Martindale The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com (accesso 4/2012).
5. NHS Clinical Knowledge Summaries, 2011. Constipation-management. www.cks.nhs.uk (accesso 4/2011).
6. Camilleri M et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; *358*:2344-54.
7. Tack J et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; *58*:357-65.
8. Quigley EM et al. Clinical trial: the efficacy, impact of 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.
9. Muller-Lissner S et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; *22*:991-9.