

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

BIOPSOL

COMPRIMIDOS 0,25 mg

25 JUL 2005

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,25 mg

Excipientes c.s.

(Manitol, colorante D y C Rojo N° 27 laca, colorante FD y C Azul N° 1 laca, talco, estearato de magnesio, almidón de maíz).

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
N° Ref.: 12276/05
SECCIÓN REGISTRO

FARMACOLOGIA

El pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergolínico, con una alta especificidad *in vitro* y una actividad intrínseca completa sobre los receptores de dopamina de la subfamilia D₂.

Este fármaco tiene una mayor afinidad por los receptores D₃ que por los subtipos de receptores D₂ o D₄. La relevancia de la especificidad por este receptor en la enfermedad de Parkinson es desconocida.

El mecanismo de acción exacto del pramipexol es desconocido, sin embargo, se considera que está relacionado con su capacidad de estimular los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Esta teoría es sustentada por estudios electrofisiológicos en animales, los cuales han demostrado que el pramipexol influye en la velocidad de excitación neuronal estriatal mediante la activación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado y sustancia negra.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL
REGISTRO T-15028/05

FARMACOCINETICA

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Absorción: El pramipexol tiene una rápida absorción tras su administración oral, alcanzando una concentración máxima en alrededor de 2 horas. Los alimentos no afectan el grado de absorción del pramipexol, aunque el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) aumenta en aproximadamente 1 hora cuando este fármaco es administrado con las comidas.

Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta es superior a un 90%, lo cual es indicativo de que el pramipexol se absorbe en forma adecuada y que sólo sufre metabolismo pre-sistémico en una pequeña proporción.

Distribución: El pramipexol se distribuye extensamente en diversos tejidos, y su volumen de distribución es de alrededor de 500 L. El pramipexol se distribuyen en los eritrocitos, lo cual es indicado por la razón eritrocito – plasma de aproximadamente 2.

La unión a las proteínas plasmáticas del pramipexol es de aproximadamente un 15%.

Metabolismo y Eliminación: No se han identificado metabolitos del pramipexol en el plasma o en la orina.

El pramipexol presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis clínica. Las concentraciones en estado de equilibrio son alcanzadas 2 días después de la dosificación.

El clearance renal del pramipexol es alrededor de 400 mL/min, aproximadamente tres veces más alto que la velocidad de filtración glomerular. Así, el pramipexol es secretado por los túbulos renales, probablemente a través del sistema de transporte de cationes orgánicos. Alrededor del 90% del pramipexol se excreta por la vía renal, con su estructura inalterada.

La vida media aparente de eliminación del pramipexol es de aproximadamente 8 horas en jóvenes sanos, mientras que en personas de edad avanzada es de aproximadamente 12 horas.

Las otras vías de eliminación (no renal) sólo contribuyen en una pequeña proporción a la eliminación de este fármaco.

Poblaciones especiales:

- **Insuficiencia renal:** El clearance del pramipexol en pacientes con disfunción renal severa (clearance de creatinina aproximado de 20 mL/min) disminuye aproximadamente un 75%, mientras que en los pacientes con deterioro moderado de la función renal (clearance de creatinina aproximado de 40 mL/min) disminuye aproximadamente un 60%, comparado con los individuos sanos. Se recomienda reducir la dosis inicial y de mantención en este tipo de pacientes, y tener precaución durante la administración de este medicamento. En pacientes con distintos grados de disfunción renal, el clearance de pramipexol correlaciona bien con el clearance de creatinina. Por lo tanto, el clearance de creatinina puede ser utilizado para predecir el grado de disminución del clearance de pramipexol.
- **Pacientes sometidos a diálisis:** La cantidad de pramipexol que puede ser removida a través de este procedimiento es mínima, ya que el clearance de pramipexol es extremadamente bajo en los pacientes sometidos a diálisis. Se recomienda tener precaución.
- **Pacientes con enfermedad de Parkinson:** El clearance de pramipexol puede estar reducido alrededor de un 30% en las personas con enfermedad de Parkinson, comparado con los voluntarios ancianos sanos, debido a que este grupo de pacientes presenta una disminución de la función renal, que puede estar relacionada con un deterioro de la salud. La farmacocinética del pramipexol es comparable entre los pacientes con enfermedad de Parkinson en sus etapas inicial y avanzada.
- **Insuficiencia hepática:** La farmacocinética del pramipexol no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática. No es esperable que la disfunción hepática tenga un efecto significativo sobre la eliminación del pramipexol, debido a que aproximadamente el 90% de la dosis recuperada es excretada en la orina como droga inalterada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

- Personas de edad avanzada: En este grupo de pacientes el clearance del pramipexol disminuye, probablemente debido a que con la edad existe una disminución de la función renal. En ancianos de 65 años de edad o mayores, el clearance disminuye alrededor de un 30%, mientras que la vida media aumenta alrededor de un 40%, comparado con voluntarios sanos jóvenes (menores de 40 años de edad).

INDICACIONES

Tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, como monoterapia en la fase inicial y asociada a levodopa en la etapa avanzada de la enfermedad.

POSOLOGIA

Vía de administración: Oral. En caso de malestar estomacal, los comprimidos se pueden tomar junto con los alimentos.

En los estudios clínicos con pramipexol, la terapia fue iniciada con dosis subterapéuticas y posteriormente, la dosis fue aumentada gradualmente para evitar los efectos adversos intolerables y la hipotensión ortostática.

La dosis debe ser aumentada para alcanzar un efecto terapéutico máximo, contrapesado con las reacciones adversas principales, tales como discinesia, alucinaciones, somnolencia y sequedad de la boca. Cuando el pramipexol se utiliza simultáneamente con levodopa, es recomendable la disminución de la dosis de este último fármaco.

- Dosis habitual en adultos:

- Pacientes con función renal normal:

Se recomienda comenzar la terapia con una dosis de 0,375 mg al día, administrados en tres dosis divididas. La dosis debe ser aumentada gradualmente a intervalos de 5 a 7 días.

Se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

Semana	Dosis	Dosis diaria total
1	0,125 mg tres veces al día	0,375 mg
2	0,25 mg tres veces al día	0,75 mg
3	0,5 mg tres veces al día	1,5 mg
4	0,75 mg tres veces al día	2,25 mg
5	1 mg tres veces al día	3 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Semana	Dosis	Dosis diaria total
6	1,25 mg tres veces al día	3,75 mg
7	1,5 mg tres veces al día	4,5 mg

Terapia de mantención:

El pramipexol fue eficaz y bien tolerado sobre un rango de dosis de 1,5 a 4,5 mg al día (administrados en dosis divididas 3 veces al día), con o sin la administración conjunta de levodopa. En un estudio de dosis fija en un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa inicial, las dosis de 3 mg, 4,5 mg y 6 mg de pramipexol no otorgaron mayores beneficios que los alcanzados con una dosis de 1,5 mg diarios.

Se recomienda que el pramipexol sea discontinuado gradualmente en un período de 1 semana.

• **Pacientes con disfunción renal:**

Estado renal	Dosis inicial	Dosis máxima
Normal a disfunción leve (clearance de creatinina > 60 ml/min)	0,125 mg tres veces al día	1,5 mg tres veces al día
Disfunción moderada (clearance de creatinina 35 a 59 ml/min)	0,125 mg dos veces al día	1,5 mg dos veces al día
Disfunción severa (clearance de creatinina 15 a 34 ml/min)	0,125 mg al día	1,5 mg al día
Disfunción muy severa (clearance de creatinina menor a 15 ml/min) y pacientes sometidos a hemodiálisis.	El uso de pramipexol no ha sido adecuadamente evaluado en esta población de pacientes.	

- **Dosis pediátrica habitual:**

La seguridad y eficacia no han sido establecidas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

CONTRAINDICACIONES

Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al pramipexol, o a cualquier componente de la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- **Embarazo:** No se han realizado estudios en humanos. Estudios en ratas hembras que recibieron pramipexol durante el embarazo en una dosis de 2,5 mg/Kg de peso (5,4 veces la dosis clínica más alta en humanos sobre una base de mg/m^2) demostraron que existe una inhibición en la implantación del huevo.
La administración de 1,5 mg/Kg/día en ratas preñadas durante el período de organogénesis (desde el día 7 de gestación hasta el día 16) provocó una alta incidencia de resorción total de embriones, debido probablemente a que el pramipexol disminuye la concentración de prolactina, la cual es necesaria para la implantación y mantención de la etapa inicial del embarazo en ratas (no así en conejos ni en humanos). El potencial teratogénico no pudo ser adecuadamente evaluado, debido a la interrupción del embarazo y a la pérdida embrionaria temprana en estos estudios.
Se detectó una inhibición del crecimiento postnatal en la descendencia de las ratas que fueron tratadas con 0,5 mg/Kg/día de pramipexol (aproximadamente equivalente a la dosis clínica más alta en humanos sobre una base de mg/m^2) o una dosis superior durante el último período del embarazo o a lo largo de la lactancia.
En conejos hembras preñados que recibieron pramipexol en una dosis de hasta 10 mg/kg/día durante la organogénesis, no hubo evidencias de efectos adversos sobre el desarrollo embrio-fetal.
- **Lactancia:** Se desconoce si el pramipexol es excretado a través de la leche materna. Sin embargo, un estudio de dosis única radiomarcada en ratas que estaban amamantando mostró que sustancias relacionadas con la droga se distribuyeron en la leche; las concentraciones de radioactividad en la leche fueron tres a seis veces mayores que las concentraciones en el plasma a tiempos equivalentes. Otros estudios han demostrado que la terapia con pramipexol ha provocado una inhibición de la secreción de prolactina en humanos y ratas. Se recomienda la interrupción del amamantamiento o suspensión del pramipexol debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias en el lactante.
- **Uso en pediatría:** La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.
- **Uso en geriatría:** El clearance de pramipexol es aproximadamente un 30% menor en individuos mayores a 65 años de edad comparado con individuos más jóvenes, debido a la disminución de la función renal relacionada con la edad, lo cual provoca un aumento de la vida media de eliminación desde aproximadamente 8,5 a 12 horas. En estudios clínicos de pramipexol, el 38,7% de los pacientes fueron mayores de 65 años de edad. El riesgo relativo de sufrir alucinaciones fue mayor en los pacientes ancianos. No hubo otras diferencias aparentes en la eficacia y seguridad del pramipexol entre los pacientes ancianos y aquellos más jóvenes.
- El pramipexol se ha asociado con somnolencia e inducción súbita del sueño durante las actividades diarias, en algunas ocasiones sin previo aviso. Los pacientes deben estar

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

informados sobre estos potenciales efectos del pramipexol y se les debe advertir que tengan precaución al conducir o manejar maquinarias. Los pacientes que han presentado somnolencia y/o un episodio de inducción súbita del sueño deben abstenerse de conducir o manejar maquinarias durante el tratamiento con pramipexol. Además, debe considerarse una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, deberá tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otra medicación sedante o alcohol en combinación con pramipexol.

- El pramipexol puede potenciar los efectos adversos dopaminérgicos de la levodopa y puede causar o exacerbar una discinesia preexistente. Si esto sucede, se deberá disminuir la dosis de levodopa.
- Las alucinaciones constituyen un efecto secundario conocido en el tratamiento con agonistas de la dopamina y levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando el pramipexol fue administrado en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad avanzada, que en monoterapia en pacientes con enfermedad inicial. Además, la edad parece incrementar el riesgo de alucinaciones atribuibles al pramipexol.
- Los agonistas dopaminérgicos pueden afectar la regulación sistémica de la presión arterial, produciendo hipotensión ortostática, especialmente durante la escalación de la dosis. Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson parecen tener una menor capacidad para responder a un desafío ortostático. Por estas razones, los pacientes con enfermedad de Parkinson que están siendo tratados con agonistas dopaminérgicos requieren comúnmente un cuidadoso monitoreo de los signos y síntomas de hipotensión ortostática, especialmente al comienzo del tratamiento.
- En pacientes con disfunción renal, la eliminación del pramipexol puede ser afectada, lo cual requerirá una reducción de la dosis.
- Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de complicaciones fibróticas provocadas por agentes dopaminérgicos derivados de la ergotamina, ya que esta condición puede recurrir.
- Se debe tener precaución en aquellos pacientes con degeneración o problemas retinales, ya que se han observado una degeneración retinal y pérdida de células fotorreceptoras en estudios de ratas albinas. Aunque el significado de este efecto no se ha establecido en humanos, no se puede dejar de considerar dado que puede estar implicada la disrupción del derrame discal (un mecanismo universalmente presente en los vertebrados).
- Aunque no se ha reportado en el programa de desarrollo clínico de pramipexol, un síntoma complejo semejante al síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, estado de conciencia alterado e inestabilidad autonómica) sin otra etiología evidente, ha sido reportado asociado a una reducción abrupta de la dosis, suspensión o cambios en la terapia antiparkinsoniana.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

INTERACCIONES

Se ha descrito que pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

- **Inhibidores del sistema citocromo P450:** Al parecer este tipo de medicamentos no afecta la eliminación del pramipexol, ya que éste no es considerablemente metabolizado por estas enzimas in vivo o in vitro. El pramipexol no inhibe las enzimas CYP, tales como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4.
- **Combinación de carbidopa y levodopa, o levodopa:** La administración conjunta con pramipexol puede causar el aumento de las concentraciones plasmáticas máximas de levodopa en alrededor de un 40% y una disminución en el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de levodopa desde 2,5 a 0,5 horas. También el pramipexol puede potenciar los efectos adversos dopaminérgicos de la levodopa, causando o exacerbando una discinesia preexistente. Se recomienda reducir la dosis de levodopa para disminuir este efecto.
- **Cimetidina:** La cimetidina ejerce un efecto inhibitorio de la secreción tubular renal de bases orgánicas, mediante el sistema de transporte de cationes, lo cual provoca un incremento del 50% del área bajo la curva de concentración plasmática v/s tiempo (AUC) y un aumento del 40% en la vida media del pramipexol.
- **Antagonistas de la dopamina,** tales como haloperidol, metoclopramida, fenotiazinas, tioxantenos: Debido a que el pramipexol es un agonista dopaminérgico, sus acciones pueden ser disminuidas por los antagonistas de la dopamina.
- **Medicamentos que se excretan por secreción renal,** tales como ditiazem, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, verapamilo: La administración conjunta con sustancias que son secretadas a través del sistema de transporte catiónico disminuye el clearance de pramipexol en alrededor de un 20%; los agentes secretados mediante el sistema de transporte aniónico tienen un pequeño efecto sobre el clearance de pramipexol.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- **Incidencia más frecuente:** Astenia (cansancio o debilidad inusuales); somnolencia, discinesia (movimientos involuntarios); alucinaciones - riesgo más alto en pacientes ancianos; insomnio; náuseas; hipotensión ortostática (mareos, desvanecimiento o desmayos, especialmente al levantarse).
- **Incidencia menos frecuente:** Acatisia (agitación o necesidad de mantenerse en movimiento); amnesia; confusión; diplopía (visión doble) u otros cambios en la visión;

disfagia (dificultad para tragar); edema; episodios de inducción súbita del sueño; fiebre; micción frecuente; dolor muscular o articular; miastenia (debilidad muscular); reacción paranoide (timidez, desconfianza u otros cambios mentales); neumonía (tos, respiración agitada, dificultad para respirar, estrechez en el pecho, jadeo).

- **Incidencia rara:** Pensamientos anormales; dolor en el pecho; delirio (cambio de ánimo o cambios mentales); mareos; disnea (problemas para respirar); edema periférico (hinchazón en brazos y piernas); incontinencia urinaria; infección del tracto urinario (orina oscura o sanguinolenta, dificultad, ardor o dolor al orinar, aumento de la frecuencia para orinar)

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren de atención médica, a menos que sean demasiado molestos o que no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- **Incidencia más frecuente:** Constipación; sequedad de la boca.
- **Incidencia menos frecuente:** Sueños anormales; anorexia (pérdida del apetito); disminución de la libido o impotencia (disminución del deseo o capacidad sexual); aumento de la sudoración; malestar general; rinitis; problemas en la piel (tales como rash); disminución de peso.

SOBREDOSIS

No se dispone de experiencia clínica con sobredosificación masiva. Los acontecimientos adversos esperados serían aquellos relacionados con el perfil farmacodinámico de un agonista de la dopamina., incluyendo náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión.

Tratamiento de la sobredosis:

No hay un antídoto específico para el pramipexol. El tratamiento es esencialmente sintomático y de soporte.

- **Disminución de la absorción:** Se puede realizar un lavado gástrico.
- **Tratamiento para síntomas específicos:** Si se presentan signos de estimulación del sistema nervioso central, se pueden utilizar neurolépticos como fenotiazinas o butirofenonas, sin embargo, la eficacia de estos fármacos para revertir los efectos de la sobredosis no se ha evaluado.
- **Monitoreo:** Se puede realizar un monitoreo del paciente a través del análisis de un electrocardiograma.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

- **Medidas de cuidado general:** Se pueden realizar medidas de soporte general, tales como hidratación vía intravenosa. En aquellos casos de sospecha o confirmación de una sobredosis intencional, los pacientes deben ser derivados a un especialista en psiquiatría.

PRESENTACION

Envases de xx comprimidos.

ALMACENAMIENTO

Guárdese en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

BIBLIOGRAFIA

1. "USP DI, Drug Information for the Health Care professional", 24th Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2004, p. 2354 - 2357.
2. "USP DI, Advice for the Patient", 24th Edition, Vol. II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2004, p.1335 – 1336.
3. "Physicians' Desk Reference" 58th Edition, Eds. Medical Economics Company, Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2004, p.2780-2784.
4. "Clinical Pharmacology 2004", Gold Standard Multimedia, Patient Education, Pramipexole.
[http:// www.ehs.com/healthcare/rxadvisor/srch_main_2.asp](http://www.ehs.com/healthcare/rxadvisor/srch_main_2.asp)
5. "Discovery Health", Disease & Conditions, Drug Reference Center, Pramipexole.
<http://health.discovery.com/encyclopedias/reference/drug.jsp?drug=13699>

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL