

SIFROL® ER

PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO

Comprimidos de liberación prolongada 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg

Antiparkinsoniano

Boehringer Ingelheim

Composición

Cada comprimido de liberación prolongada contiene

Pramipexol diclorohidrato monohidrato 0,375; 0,75; 1,5; 3,0 o 4,5 mg

(Equivalente a 0,26; 0,52; 1,57; 2,1 o 3,15 mg pramipexol base)

Excipientes: hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbómero 941, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.

Indicación terapéuticas

SIFROL® comprimidos y comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson Idiopática.

Pueden ser empleados como único tratamiento en la fase inicial o puede darse en combinación con levodopa en etapas avanzadas de la enfermedad

SIFROL comprimidos está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático.

Dosis y Administración

Enfermedad de Parkinson:

Los comprimidos deben ser administrados por vía oral, deglutidas con agua y pueden ser administradas con o sin alimentos [1].

La dosis diaria debe ser dividida en dosis equivalentes 3 veces al día.

Los comprimidos de liberación prolongada deben administrarse 1 vez al día a la misma hora.

Deben tragarse enteras con un poco de agua, no deben ser masticadas, divididas o molidas.

Pueden ser administrados con o sin alimentos. [2]

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar SIFROL® comprimidos de liberación prolongada dentro de las 12 horas del horario de toma habitual. Tras 12 horas, no se debe tomar la dosis olvidada sino que debe tomarse la dosis al día siguiente a la hora habitual. [3]

Tratamiento Inicial:

La dosis debe ser aumentada gradualmente a partir de una dosis inicial de 0,375 mg por día e incrementada cada 5-7 días. Si el paciente no presenta reacciones adversas, la dosis debe ser aumentada hasta lograr el máximo efecto terapéutico.

Programa de aumento de dosis de SIFROL®			
<i>semana</i>	<i>dosis diaria total (mg)</i>	<i>comprimidos (mg)</i>	<i>comprimidos de liberación prolongada (mg)</i>
1	0,375	3 x 0,125	0,375
2	0,75	3 x 0,25	0,75
3	1,50	3 x 0,5	1,50

En caso de que sea necesario incrementar la dosis, ésta deberá aumentarse administrando 0,75 mg adicionales en intervalos semanales, hasta llegar a una dosis máxima de 4,5 mg por día. [4-6]

Los pacientes que ya se encontraban tomando SIFROL® comprimidos pueden cambiar a SIFROL® comprimidos de liberación prolongada de administración nocturna, con la misma dosis. [7]

Tratamiento de mantención:

La dosis individual debe estar en un rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg por día. Durante el escalamiento de las dosis en estudios pivote realizados en pacientes con enfermedad en estadio inicial o avanzado, se logró la efectividad terapéutica iniciando la administración con dosis diarias de 1,5 mg. Esto no excluye la posibilidad de que en algunos pacientes, dosis mayores de 1,5 mg por día pueden proporcionar un beneficio terapéutico adicional [4-6;8,9]. Esto es de importancia fundamentalmente en el caso de pacientes con enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa.

Discontinuación del tratamiento:

SIFROL comprimidos y comprimidos de liberación prolongada debe disminuirse en forma progresiva a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se ha reducido a 0,75 mg. Posteriormente, la dosis debe reducirse a 0,375 mg por día [10].

Dosificación en pacientes con terapia concomitante con levodopa:

En los pacientes que reciben levodopa concomitante se recomienda la disminución de la dosis de levodopa tanto en el periodo de aumento de la dosis como en el de mantenimiento de SIFROL a fin de evitar una excesiva estimulación dopaminérgica. [4-6;9;11-16].

Dosificación en pacientes con alteración renal: [17;18].

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Se sugiere el siguiente esquema de dosificación para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con depuración de creatinina por encima de 50 mL/min no requieren reducción de la dosis diaria o en la frecuencia de dosis.

Comprimidos

En pacientes con una depuración de creatinina de 20 y 50 mL/min, la dosis diaria inicial de SIFROL comprimidos debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,125 mg dos veces al día (0,25 mg día). No debe superarse una dosis diaria máxima de 2,25 mg de pramipexol. [18-20]

En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 20 mL/min, la dosis diaria de SIFROL comprimidos debe administrarse como única dosis, comenzando con 0,125 mg diarios. No debe superarse una dosis diaria máxima de 1,5 mg de pramipexol. [18]

Si la función renal disminuye durante el tratamiento de mantenimiento, debe reducirse la dosis diaria de SIFROL en la misma proporción en que disminuye la depuración de creatinina. Por ejemplo, si la depuración de creatinina disminuye en un 30 %, debe reducirse la dosis diaria de SIFROL en un 30 %. La dosis diaria puede administrarse fraccionada en dos tomas, si la depuración de creatinina oscila entre 20 y 50 mL/min, y en una única toma, si la depuración de creatinina es inferior a 20 mL/min.

Comprimidos de liberación prolongada

En los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 50 mL/min, el tratamiento debe comenzar con 0,375 mg de SIFROL comprimidos de liberación prolongada día por medio. Se deberá tener precaución, y se deberá evaluar exhaustivamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de aumentar la dosis diaria luego de una semana., Si fuera necesario aumentar más la dosis, las dosis diarias de pramipexol deberán incrementarse en 0,375 mg a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 2,25 mg de pramipexol por día. [19;20]

No se dispone de datos para el tratamiento de pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 mL/min con SIFROL comprimidos de liberación prolongada. Debe considerarse el uso de SIFROL® comprimidos.

Si la función renal declina durante la terapia de mantenimiento deben seguirse las recomendaciones mencionadas anteriormente.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosificación en sujetos con insuficiencia hepática. [21]

Síndrome de Piernas Inquietas (SPI)

Los comprimidos deben tomarse por vía oral, deben tragarse con agua y pueden tomarse con o sin alimentos. [1]

La dosis inicial recomendada de SIFROL® es de 0,125 mg una vez por día, 2 - 3 horas antes de acostarse. Para pacientes que requieran alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4 - 7 días hasta un máximo de 0,75 mg por día (como se observa en la siguiente tabla)

Esquema de aumento de dosis de SIFROL®	
Paso de titulación	Una vez por día al acostarse (mg)
1	0,125
2*	0,25
3*	0,50
4*	0,75
* si es necesario	

Discontinuación del tratamiento:

SIFROL® puede ser retirado sin tenerlo que hacer de manera paulatina. En un estudio clínico controlado con placebo de 26 semanas, el rebote de los síntomas del SPI (empeoramiento de la gravedad de los síntomas, comparado con la basal) se observó en 10 % de los pacientes (14 de 135) después del cese abrupto de pramipexol. Este efecto fue similar en todas las dosis. [22-24]

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: [17,18]

La eliminación de SIFROL depende de la función renal y está relacionada íntimamente con la depuración de creatinina. En base a un estudio de farmacocinética en sujetos con insuficiencia renal, los pacientes con una depuración de creatinina superior a 20 mL/min, no requieren reducción en la dosis diaria. El uso de SIFROL en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas con insuficiencia renal no ha sido estudiado.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática:

No se considera necesaria una reducción de la dosis en pacientes con un deterioro hepático [21], ya que aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se excreta a través de los riñones.

Dosificación en niños y adolescentes:

No se han establecido la seguridad y eficacia de SIFROL en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto.

Advertencias y precauciones especiales

Al prescribir SIFROL[®] ER a un paciente con insuficiencia renal, se sugiere reducir la dosis, de acuerdo a lo indicado en la sección Administración y dosis. [17,18]

Alucinaciones y confusión son efectos secundarios conocidos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró SIFROL en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad de Parkinson con monoterapia. Dentro del programa de desarrollo clínico del Síndrome de Piernas Inquietas se ha reportado un caso de alucinaciones. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones (mayormente visuales). [4-6;9;11-16]

Los pacientes deben saber el hecho de que pueden producirse alucinaciones que podrían afectar negativamente su capacidad de conducir vehículos.

Pacientes y cuidadores deben ser conscientes del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas y trastornos del control del impulso y comportamientos compulsivos) tal como excesos alimentarios, compras compulsivas, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, ha sido reportado en pacientes con fármacos dopaminérgicos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o interrupción gradual del tratamiento. [25-27]

Se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y cerdos “minipigs” no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede descartar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, renovación de disco). [28,29]

Se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada a la terapia dopaminérgica.

Se debe alertar a los pacientes sobre los posibles efectos sedativos asociados con SIFROL, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben conducir vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con SIFROL para evaluar si afectan negativamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormidos durante actividades de la vida diaria (por ejemplo, durante conversaciones, al comer, etc.), en cualquier momento durante el tratamiento, no deben conducir un vehículo ni participar en actividades potencialmente peligrosas y deben contactar a su médico.

Estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con Enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (aproximadamente 2 a 6 veces superior) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro aún si el aumento de riesgo observado se debió a la Enfermedad de Parkinson sola u a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratarla. Por las razones anteriormente expuestas, tanto pacientes como médicos deben ser advertidos de monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgico. [26,30,31]

Enfermedad de Parkinson

Se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

Aumento de síntomas en el Síndrome de Piernas Inquietas:

Existen informes en la literatura que indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicamentos dopaminérgicos puede resultar en un aumento de los síntomas. Este acrecentamiento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o incluso la tarde), al aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otras extremidades. El acrecentamiento fue investigado específicamente en un estudio clínico controlado de más de 26 semanas. El análisis por el método de Kaplan-Meier de tiempo de acrecentamiento no mostró diferencias significativas entre los grupos de pramipexol (N = 152) y placebo (N = 149). [24]

Interacciones

Pramipexol se une en muy baja proporción (< 20%) a las proteínas plasmáticas y en el hombre se observa escasa biotransformación. Por ello, la interacción con otros medicamentos que afectan la unión a proteínas plasmáticas o a la eliminación por biotransformación son improbables.

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa fármacos básicos (catiónicos), como la cimetidina, o que son eliminados por secreción tubular renal activa, pueden interactuar con SIFROL, resultando en una reducción de la depuración de uno o ambos fármacos. En caso de administrarse concomitantemente este tipo de medicamentos (inclusive amantadina) con pramipexol, debe ponerse atención a la aparición de signos de sobre estimulación dopaminérgica, tales como disquinesias, agitación o alucinaciones. En estos casos será necesario disminuir la dosis de pramipexol. [32]

La selegilina y la levodopa no influyen la farmacocinética de pramipexol. El grado global de absorción o eliminación de la levodopa no es modificado por pramipexol. [33,34] No se han evaluado la interacción con anticolinérgicos y amantadina.

Debido a que los anticolinérgicos se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, las interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco con pramipexol son muy improbables. [35] Es posible que con amantadina se produzca una interacción a través del mismo sistema de excreción en el riñón. [36-38]

Cuando se aumentan las dosis de SIFROL en pacientes con enfermedad de Parkinson, se recomienda disminuir la de levodopa y mantener constante la de los otros medicamentos antiparkinsonianos. [6,9,12-16]

Deben tomarse ciertas precauciones en pacientes que se encuentran ingiriendo otra medicación sedante o alcohol en combinación con SIFROL® por los posibles efectos aditivos, así como cuando se agreguen medicamentos que incrementen los niveles plasmáticos de pramipexol (p. ej. cimetidina).

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas y conejos pero fue embriotóxico en ratas a dosis maternotóxicas. [39-42]. SIFROL deberá utilizarse en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

La excreción de SIFROL en la leche materna no ha sido estudiado en mujeres. En ratas, la concentración del fármaco fue mayor en leche materna que en el plasma. [43] Debido a que SIFROL inhibe la secreción de prolactina, se esperaría una inhibición de la lactancia [44,45], por lo cual SIFROL no debe ser administrado durante la lactancia.

No se han realizado estudios del efecto en la fertilidad humana. Los estudios animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad masculina. [41;42]

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas:

Los pacientes deben ser conscientes del hecho de que las alucinaciones pueden ocurrir y pueden afectar negativamente a su capacidad para conducir.

Los pacientes deben ser alertados sobre los efectos sedantes potenciales de SIFROL que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar u operar maquinaria compleja hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con SIFROL, para medir si afecta adversamente o no su desarrollo mental y/o motor. Los pacientes deben ser advertidos que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej. conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas y comentarlo inmediatamente con su médico.

Efectos secundarios

Los siguientes efectos secundarios se han descrito con el uso de SIFROL: comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos de control del impulso y compulsiones) como exceso alimentario, compra compulsiva, hipersexualidad patológica a los juegos de azar; sueños anormales, amnesia, insuficiencia cardíaca, confusión, constipación, delirio, mareos, disquinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipo, hiperkinesia, hiperfagia, hipotensión, **secreción inadecuada de la hormona antidiurética**, insomnio, trastorno de la libido, náuseas, edemas periféricos, paranoia, neumonia, prurito, rash y otras manifestaciones de hipersensibilidad, nerviosismo, somnolencia, accesos súbitos de sueño, síncope, trastornos visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual, vómitos, disminución de peso incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso. [10;23;25-27;46-59]

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con SIFROL, comparado con placebo, no fue superior. Sin embargo, puede ocurrir hipotensión en algunos pacientes, al comienzo del tratamiento, especialmente si la dosis de SIFROL® es incrementada muy rápidamente. [4-6;9;11-16]

SIFROL puede estar asociado a trastornos de la libido (incremento o disminución). [50]

Los pacientes tratados con pramipexol comprimidos han reportado quedarse dormidos durante las actividades diarias, incluida la conducción de vehículos, lo que algunas veces resultó en accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, que es un acontecimiento común en pacientes que reciben pramipexol comprimidos a dosis superiores a 1,5 mg/día y que, de acuerdo con el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre

precede al quedarse dormido. Algunos pacientes se encontraban tomando otros medicamentos potencialmente sedantes. En muchos casos donde existió información disponible, no hubo nuevos episodios luego de la reducción de dosis o de la finalización del tratamiento.

Los pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la Enfermedad de Parkinson, incluyendo SIFROL, especialmente en dosis elevadas, han exhibido inclinación patológica a los juegos de azar, aumento de la libido e hipersexualidad, episodios generalmente reversibles luego de la reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento. [51]

Se ha informado insuficiencia cardíaca en estudios clínicos y experiencias post-comercialización en pacientes tratados con pramipexol. El uso de pramipexol en un estudio farmacoepidemiológico se asoció con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con su no utilización. La relación causal entre la insuficiencia cardíaca y el uso de pramipexol aún no ha sido demostrada. [57]

Sobredosificación

Síntomas

No se dispone de evidencia clínica con sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico incluyendo náuseas, vómitos, hipercinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión.

Tratamiento

No hay un antídoto establecido para la sobredosis de un agonista dopaminérgico. En caso de aparecer signos de estimulación del sistema nervioso central, se pueden emplear agentes neurolépticos. El tratamiento de la sobredosis puede requerir de medidas de soporte generales, así como lavado gástrico, administración de soluciones endovenosas, y monitoreo electrocardiográfico.

La hemodiálisis no ha demostrado ser útil.

Propiedades farmacológicas

El pramipexol, principio activo de SIFROL, es un agonista dopaminérgico con actividad intrínseca completa que se une con alta selectividad y especificidad a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2, con afinidad preferente de los receptores D3. [60,61]

SIFROL atenúa el déficit motor parkinsoniano por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Estudios en animales han demostrado que pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recambio de dopamina. [60,62-64] Pramipexol protege la degeneración de las neuronas de dopamina en respuesta a la isquemia o neurotoxicidad por metanfetaminas. [65,66]

El mecanismo de acción preciso de SIFROL como tratamiento del síndrome de piernas inquietas no se conoce por completo. Aún cuando la patofisiología de esta enfermedad es en su mayoría desconocida, evidencia neurofarmacológica sugiere una implicación del sistema dopaminérgico primario. Estudios con tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) sugieren que una disfunción presináptica dopaminérgica moderada en el cuerpo estriado puede estar involucrada en la patogénesis del síndrome de piernas inquietas.

Estudios in vitro demuestran que pramipexol protege a las neuronas de la neurotoxicidad de la levodopa. [67]

En voluntarios humanos se ha observado una disminución dosis-dependiente de la secreción de prolactina. [44,45] En un estudio clínico con voluntarios sanos, en el que SIFROL comprimidos

de liberación prolongada fue titulado más rápidamente que lo recomendado (cada 3 días) hasta 4,5 mg por día, se observó un aumento en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. No se observó este efecto en estudios con pacientes. [68]

Enfermedad de Parkinson

La eficacia de SIFROL[®] se mantuvo durante toda la duración de los estudios controlados de aproximadamente seis meses. En estudios abiertos de continuación de más de tres años de duración, no se observaron signos de disminución de la eficacia. [69]

La eficacia y tolerabilidad de un cambio de un día a otro de SIFROL comprimidos a SIFROL comprimidos de liberación prolongada a la misma dosis diaria, fueron evaluadas en un estudio clínico doble ciego en pacientes con Enfermedad de Parkinson temprana.

La eficacia se mantuvo en 87 de los 103 pacientes que cambiaron a SIFROL comprimidos de liberación prolongada. De estos 87 pacientes, 82,8% no modificaron la dosis, 13,8% la incrementaron y 3,4% la redujeron.

En la mitad de los 16 pacientes que no cumplieron con el criterio de mantención de eficacia de la escala UPDRS (Escala de Calificación Unificada para la Enfermedad de Parkinson) en sus partes II+III, el cambio con respecto a la línea base, no se consideró clínicamente no relevante.

Uno de los pacientes que cambio a SIFROL comprimidos de liberación prolongada experimentó un evento adverso por lo que debió ser retirado. [7]

Síndrome de piernas inquietas:

La eficacia de SIFROL fue evaluada en cuatro estudios clínicos contra placebo en aproximadamente 1000 pacientes con síndrome de piernas inquietas de moderado a muy grave.

La eficacia fue demostrada en estudios clínicos en pacientes tratados por más de 12 semanas y se demostró una eficacia sostenida durante más de 9 meses. La eficacia de SIFROL se mantuvo durante los estudios clínicos abiertos de continuación, con una duración de 1 año. [22,23,52,53]

En un estudio clínico controlado con placebo de más de 26 semanas, la eficacia de pramipexol fue confirmada en pacientes con SPI de moderado a grave. [24]

Farmacocinética

Luego de la administración oral, la absorción de pramipexol es rápida y completa [21,70]. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90%

Comprimidos

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1-3 horas. [21] El rango de absorción del medicamento disminuye con los alimentos, pero no ocurre así con su distribución en el organismo. [71]

Comprimidos de liberación prolongada

La concentración plasmática máxima se alcanzaron alrededor de las 6 horas. Generalmente, los alimentos no afectan la biodisponibilidad del pramipexol. Ocurre un ligero aumento de 20% en la concentración máxima y un retraso de alrededor de 2 horas en el tiempo para alcanzar la concentración máxima después de una comida rica en grasas, que no se consideran clínicamente relevantes. [2]

El pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad inter-individual relativamente pequeña de los niveles plasmáticos, independientemente de la forma farmacéutica. [2,72]

En humanos la unión a proteínas de pramipexol es muy baja (<20%) y el volumen de distribución es grande (400L). En roedores se observaron elevadas concentraciones en tejido cerebral (aproximadamente 8 veces superiores en comparación con el plasma). [1]

Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción. [21]

La principal vía de eliminación es la renal, por la cual se elimina cerca del 80 % de la dosis administrada como fármaco inalterado. Aproximadamente el 90 % de una dosis de pramipexol radiomarcado con C14 se elimina a través de los riñones, mientras que solo el 2 % se elimina en las heces. La depuración total de pramipexol es de aproximadamente 500 ml/min, y la depuración renal es de aproximadamente 400 ml/min. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$), varía desde 8 horas, en adultos jóvenes, hasta 12 horas, en los sujetos de la tercera edad. [21]

Toxicología

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas [73-77] mostraron que pramipexol ejerce efectos funcionales que principalmente afectaban al SNC, y en la rata al sistema reproductor de las hembras, resultante posiblemente de un efecto farmacodinámico excesivo del pramipexol.

En el cerdo “minipig” se observaron disminuciones en la presión diastólica y sistólica y en la frecuencia cardíaca [73], y se percibió una tendencia a un efecto hipotensor en el mono. [75,76,78]

Se han investigado en ratas y conejos los efectos potenciales de pramipexol sobre la función reproductora. [39-42, 79] Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni en conejos pero resultó embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres. Debido al efecto hipoprolactinémico del compuesto y al papel especial de la prolactina sobre la función reproductiva en las ratas hembras, los efectos de pramipexol sobre el embarazo y la fertilidad de las hembras no han sido totalmente dilucidados.

Se ha observado un retraso en el desarrollo sexual (por ejemplo: la separación del prepucio y la abertura vaginal) en ratas. Se desconoce su relevancia en humanos. [80]

Pramipexol no fue genotóxico. [81-86] En un estudio de carcinogenicidad, las ratas macho desarrollaron hiperplasia y adenomas de las células de Leydig, cuya explicación radica en el efecto inhibidor de pramipexol sobre la secreción prolactina [87] Este hallazgo no es clínicamente relevante en el hombre. El mismo estudio también mostró que, a dosis de 2 mg/kg (administrados en forma de sal) y superiores, pramipexol se asociaba a una degeneración de la retina de ratas albinas. Este último hallazgo no se observó en ratas pigmentadas ni en un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratones albinos[88], ni en ninguna de las especies investigadas. [73;76]

Boehringer Ingelheim GmbH

Guardar en lugar seguro fuera del alcance de los niños.

Lista de referencias

1. Haeselbarth V. Pramipexole: steady state concentrations in brain, liquor and plasma of male rats after oral administration of 0.5 mg/kg (once per day) over 8 days. (U94-0378)
2. Grossmann M, Koenen-Bergmann M, Faisst N, Schepers C, Haertter S. A multiple dose study with increasing pramipexole doses (0.375 mg to 4.5 mg q.d.) of oral sustained release (SR) tablets with a three-way cross comparison of 4.5 mg pramipexole SR q.d. fasted versus 4.5 mg pramipexole SR q.d. fed versus 1.5 mg pramipexole immediate release tablets t.i.d. fasted in healthy male volunteers. (U07-1551)
3. Härtter S. Missed dose (pramipexole ER). (U10-1731-01)
4. Denahan AQ, Corrigan MH, Pan YL, Swiontek AM. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison to assess the safety, tolerance, and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease (part I) (protocol M/2730/0001; Boehringer Ingelheim protocol 838.023). (U95-0560)
5. Peters GR, Pan YL, Corak DL, Willke RJ, Ragual RJ. Parallel-group, placebo-controlled, dose-response tolerability, safety, and efficacy study of pramipexole in early Parkinson's disease (protocol M/2730/0004, Boehringer Ingelheim protocol 838.030). (U95-0588)
6. Lesko L, Korts D, Ranhosky A, Paume D, Chach S. Double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison to assess the safety, tolerance, and efficacy of pramipexole in advanced parkinson's disease (0679) and to assess long-term safety with open-label pramipexole (0979). (U95-3150)
7. Debove-Debieuvre C, Rascol O, Sohr M. A double-blind, double-dummy, randomized, parallel groups study to assess the Efficacy, Safety and Tolerability of switching patients with early Parkinson's disease (PD) from Pramipexole IR to Pramipexole ER or Pramipexole IR. (U08-1964-01)
8. Gisbert A, Salin L, Koester J, Hoern H. A double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, three parallel groups study comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Pramipexole ER versus placebo and versus Pramipexole IR administered orally over a 26-week maintenance phase in patients with early Parkinson's disease (PD). (U08-1826-01)
9. Meier D. Expert report on the clinical documentation. Pramipexole: Oral form. (U96-0128)
10. Busse M, Hoffmann H. Regulatory implications of findings from pharmacovigilance activities for pramipexole and recalculation of frequency categories for the listed side effects. (U10-1772-01)
11. Elvin A, Korts DC, Mansbridge C, Paume D, Ranhosky A. An Ascending Dose Tolerance and Efficacy Trial of SND 919 in Early Parkinson's Disease. (U93-0265)
12. Ranhosky A, Korts DC, Elvin A, McKenney K, Paume D. An ascending dose tolerance and efficacy trial of SND 919 in advanced Parkinson's Disease. (U94-3151)
13. Tregunno GA, Charlett CA. A study to assess the efficacy and safety of the maximally tolerated oral dose of pramipexole (SND919) in patients with early Parkinson's Disease. (U95-0171)
14. Leonard JP, Boeke-Kuhn K, Koester J. A double-blind, placebo-controlled, randomised, multi-center study to assess the effects, safety and tolerance of SND 919 in advanced Parkinson's disease. (U95-0205)
15. Leonard JP, Boeke-Kuhn K, Koester J. A double-blind, placebo-controlled, randomised, multi-center study to assess the effects, safety and tolerance of SND 919 with concomitant treatment of levodopa (and decarboxylaseinhibitor) in advanced Parkinson's disease. (U95-0323)

16. Schaefer E, Boeke-Kuhn K, Koester J. A double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel-group study to assess the efficacy and safety of pramipexole in patients with advanced Parkinson's disease. (U95-0440)
17. Wright CE, Sisson TL, Ichhpurani AK. A pharmacokinetic evaluation of pramipexole in volunteers with impaired renal function. (U96-0081)
18. Wright CE, Sisson TA, Ichhpurani AK, Peters GR. Influence of renal impairment and hemodialysis on pramipexole pharmacokinetics (M/2730/0060). (U96-0093)
19. Haertter S, Dansirikul C, Lehr T. Population Pharmacokinetic analysis of a double-blind, double-dummy, placebo-controlled, randomized, three parallel groups study comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Pramipexole ER versus placebo and versus Pramipexole IR administered orally over a 26-week maintenance phase in patients with early Parkinson's disease (PD). (U08-1904-01)
20. Haertter S. Recommendation of a maximum daily dose of pramipexole IR or pramipexole ER in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance between 30 - 50 mL/min) based on pharmacokinetic considerations. (U09-1411-01)
21. Haeselbarth V, Koester J, Lohmann H, Justus-Obenauer H, Peil H. SND 919 CL 2 Y: Investigations on the pharmacokinetics and metabolism of SND 919 CL 2 Y after administration of single radioactive doses of 0.100 mg intravenously and 0.300 mg orally in 6 volunteers. (U92-0018)
22. Trenkwalder C, Morton R, Eibert S, Banzet S. A double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal study of 3 months duration in patients suffering from idiopathic Restless Legs Syndrome who responded to a preceding, 6-month treatment with open-label pramipexole including titration. 12 May 2005. (U05-1532)
23. Koester, J, Cappola J, Arvay L. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical trial comparing fixed doses of 0.25 mg, 0.50 mg, and 0.75 mg pramipexole administered orally to investigate the safety and efficacy in patients with idiopathic restless legs syndrome. 29 April 2005. (U05-3094)
24. Brenner S, Sohr M, Eastgate J, Hoegl B. A phase IV randomised, double-blind, placebo-controlled, dose titration trial with pramipexole (Sifrol, Mirapexin) 0.125- 0.75 mg/day per os to investigate the long-term efficacy, safety and tolerability in patients with idiopathic moderate to severe Restless Legs Syndrome for 26 weeks. (U09-1047-01)
25. Hoffmann H, Degner F, Rees J. Clinical Expert Statement. Abnormal Dreams, Abnormal Behaviour, Delusion, Paranoia, Hyperkinesia, Increased Eating and Weight Increase. 20 February 2006. (U06-0032)
26. Hoffmann H, Degner F. Clinical Expert Statement. Melanoma, Hypersexuality, Hypersensitivity, Pruritus and Rash. (U07-0111)
27. Doepner B, Albrecht S, Hoffmann H. Periodic Safety Update Report: Sifrol/Mirapexin (pramipexole) 0.088mg, 0.18mg, 0.35mg, 0.54 mg, 0.7mg, 1.1mg tablets - Update Period: 07 October 2007 - 06 April 2008. (U08-0114-01)
28. Hewett C, Edward D, Haeselbarth V, Kuhn FJ, Voss H, Weisse I. Pramipexole (SND 919 CL2Y): 2-year special oral study in the rat (administration in the diet). (U98-2123)
29. Carlton W, Paolo Td, Edward D, Zrenner E. Report of 2nd pramipexole expert eye panel meeting, Bingen, 29th - 30th September 1997. (U98-2199)

30. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 2006;17(5):582-7. (R06-2761)
31. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Moller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer* 2005;92:201-5. (R06-2795)
32. Wright CE, Herman BD, Ichhpurani AK, Peters GR. Influence of probenecid and cimetidine on pramipexole pharmacokinetics (M/2730/0061). (U95-0540)
33. Wright CE, Lasher ST, Ichhpurani AK, Peters GR. Influence of selegiline on pramipexole pharmacokinetics (M/2730/0064). (U95-0500)
34. Wright CE, Lasher ST, Ichhpurani AK, Peters GR. Pramipexole and levodopa pharmacokinetics following concomitant administration (M/2730/0063). (U95-0539)
35. Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(4):261-309. (P03-02863)
36. Wu MJ, Ing TS, Soung LS, Daugirdas JT, Hano JE, Gandhi VC. Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in patients with impaired renal function. *Clin Nephrol* 1982;17(1):19-23. (R96-0536)
37. Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD, McAnalley BH, Garriott JC, Stephens MK, et al. Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function. *Ann Intern Med* 1981;94(4 pt 1):454-8. (R96-0539)
38. Aoki FY, Sitar DS, Ogilvie RI. Amantadine kinetics in healthy young subjects after long-term dosing. *Clin Pharmacol Ther* 1979;26(6):729-36. (R96-0542)
39. Niggeschulze A. SND-919-CL2-Y Investigation of the substance for teratogenicity in rabbits (oral administration). (U87-0805)
40. Niggeschulze A. Reproduction and teratogenicity study with SND-919-CL2-Y in rats dosed orally (segment-II). (U88-0068)
41. Niggeschulze A. Fertility and reproduction studies with SND-919-CL2-Y in rats dosed orally (segment-I). (U89-0232)
42. Niggeschulze A, Froelke W, Weisse I, Haeselbarth V, Peil H. SND 919 CL 2Y: Fertility study (segment I) in the rat with oral administration (Repeat study on the recommendation of the US/FDA). (U92-0374)
43. Busch U, Haeselbarth V. Excretion of [14C]SND 919 CL2 into rat milk after a single oral dose administration of 0.5 mg/kg. (U95-2151)
44. Schilling C. Dose and time response study of SND 919 CL 2 Y after single oral administration in healthy volunteers (Dosages: Placebo, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg). (U89-0478)
45. Peters GR, Bryan WJ, Kinney ML, Francom SF, Wright CE, Pelzer ME, et al. Dose escalation of pramipexole in healthy volunteers: evaluation of tolerance development to blood pressure and hormone effects (M-2730-0003; BC1013). (U96-0068)
46. Armer JA, Wayne martin WR, Pogarell O. Tolerability and safety profile of pramipexole in the treatment of Parkinson's disease, in press. (M01-0030)

47. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Souza Md, Thomsen T, Fox S, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67(7):1254-7. (P06-10670)
48. Walter E, Palluk R, Reeß J. Periodic Safety Update report: Sifrol 0.088 mg, 0.18 mg, 0.35 mg, 0.7 mg, 0.88 mg, 1.1 mg tablets (period covered: 19 March 2000 to 17 March 2001). (U01-0024)
49. Horn S, Rees J, Jackel-Dahmer C. Periodic Safety Update report: Sifrol (Pramipexole) 0.088 mg, 0.18 mg, 0.35 mg, 0.7 mg, 0.88 mg, 1.1 mg tablets (period covered: 18 March 2001 to 17 March 2002). 13 May 2002. (U02-0168)
50. Degner F, Zerban R. Evaluation of Libido Disorders associated with Pramipexole – Regulatory Implications. (U04-0066)
51. Degner F, Zerban R. Evaluation of Pathological Gambling associated with Pramipexole – Regulatory Implications. (U04-0141)
52. Tamminen I, Schindler T, Partinen M, Morton R. A double-blind, placebo-controlled dose-finding study to investigate efficacy and safety of different doses (0.125, 0.25, 0.5, 0.75 mg) of pramipexole administered once daily orally over three weeks in patients with idiopathic Restless Legs. 14 December 2004. (U04-2112)
53. Oertel W, Schindler T, Reess J, Koester J. A randomised, double-blind, placebo controlled dose titration trial with 0.125 - 0.75 mg pramipexole (Sifrol) orally to investigate the safety and efficacy in out-patients with idiopathic Restless Legs Syndrome for 6 weeks followed by 46 weeks. 17 June 2005. (U05-1394-01)
54. Hoffmann H, Albrecht S, Jackel-Dahmer C. Periodic Safety Update Report: Sifrol (Pramipexole) 0.088 mg, 0.18 mg, 0.35 mg, 0.7 mg, 0.88 mg, 1.1 mg tablets (period covered: 07 October 2006 to 06 April 2007). 24 May 2007. (U07-0069)
55. Hoffmann H, Degner F. Clinical Expert Statement: Pramipexole; Regulatory implications of findings from pharmacovigilance activities for pramipexole regarding amnesia, compulsive shopping, restlessness, visual disturbance, vomiting, weight decrease. (U08-0132-02)
56. Degner F, Hoffmann H. Regulatory implications of findings from pharmacovigilance activities for pramipexole regarding dyspnoea, pneumonia and syncope. (U08-0230-01)
57. Busse M. Regulatory implications of findings from pharmacovigilance activities for pramipexole regarding heart failure. (U11-1186-01)
58. Tarenz C, Palluk R, Pollentier S. Periodic Safety Update report: Sifrol, Daquiran, Mirapexin 0.088 mg, 0.18 mg, 0.7 mg, 0.88 mg, 1.1 mg tablets (period covered: 13 September 1998 to 20 March 1999). (U99-0141)
59. Thomas S. cos-sifrol-siadh-exclusive-frequencies. (U12-3392-01)
60. Mierau J, Schneider FJ, Ensinger HA, Chio CL, Lajiness ME, Huff RM. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3, and D4 receptors. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol Sect* 1995;290(1):29-36. (P95-2019)
61. Mierau J. Pramipexole: a dopamine-receptor agonist for treatment of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:S195-S206. (P95-8098)
62. Carter AJ, Mueller RE. Pramipexole, a dopamine D2 autoreceptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine in vivo. *Eur J Pharmacol* 1991;200(1):65-72. (P91-7011)

63. Mierau, Bechtel. Biochemical characterisation of effect mediated by presynaptic dopamine receptors: in-vivo and in-vitro studies. (U87-0861)
64. Carter AJ, Mueller RE. SND 919, a dopamine D-2 receptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine and its metabolites in the striatum of freely moving rats. (U90-0261)
65. Hall ED, Oostveen JA. Attenuation of Methamphetamine-induced Nigrostriatal Dopaminergic Neurotoxicity in Mice by Pramipexole. (U03-3452)
66. Andrus PK, Oostveen JA, Fleck TJ, Hall ED. Effects of pramipexole on the Post-ischemic Retrograde Degeneration of the Nigrostriatal Dopamine Neurons Following Brief Forebrain Ischemia in the Gerbil. (U03-3453)
67. Althaus JS, Voigtlander Pv, Ling ZD, Carvey PM. Neuroprotective effects of pramipexole: possible neurotrophic involvement. (U95-0577)
68. Revollo I, Koenen-Bergmann M, Ring A, Haertter S, Timmer W. A double-blind, randomised, placebo-controlled study with two sequential two-way cross-over parts to demonstrate that the influence of pramipexole up to 4.5 mg daily on the QT interval of the ECG in healthy male and female volunteers is comparable with placebo, with a positive control (two-way cross-over moxifloxacin versus placebo). (U08-1652-01)
69. Lilienthal J, Seiler KU. An open, uncontrolled, multicentre study to assess the effects, safety and tolerability of SND 919 in advanced Parkinson's disease (follow-up study of study no. 838.003 in Switzerland, Austria, Germany; study no. 838.008 in Denmark; study no. 838.005 in New Zealand). (U99-1608)
70. Haeselbarth V, Foerster HJ, Justus-Obenauer H, Peil H, Schilling C. Pharmacokinetics and bioavailability of SND 919 CL 2 Y, comparison of the plasma levels after intravenous (infusion, 100 mcg), oral (tablets, 300 mcg) and oral (solution, 300 mcg), administration in 12 healthy volunteers (3-fold cross-over). (U91-0026)
71. Lasher ST, Wright CE, Ichhpurani AK, Donaldson KM. Influence of food on the bioavailability of pramipexole (M/2730/0065). (U95-0542)
72. Wright CE, Lasher ST, Ichhpurani AK, Peters GR. Pramipexole steady-state pharmacokinetics in healthy male and female volunteers for doses between 0.375 mg/day and 4.5 mg/day (M/2730/0047). (U95-0499)
73. Koellmer H. SND-919-CL2-Y Toxicity study lasting 13 weeks with oral administration in mini-pigs. (U87-0965)
74. Hewett C. SND-919-CL2-Y - 3 month oral toxicity study in the rat (administration by gavage). (U87-1039)
75. Ganz H, Bergmann B, Froelke W. SND 919 CL2Y: 28-day cumulative toxicity study (range finding) in rhesus monkeys with oral (intragastric) administration. (U90-0056)
76. Zuehlke U. SND 919 CL2 Y: 52 week oral (gavage) chronic toxicity study in Rhesus monkeys. (U90-0513)
77. Hewett G, Froelke W, Ganz H, Heinrichs M, Haeselbarth V, Kron G, et al. SND 919 CL2Y: 52-week toxicity study in the rat (administration in the diet). (U90-0557)
78. Ganz H, Leimer I. SND 919 CL 2Y: Special oral study in rhesus monkeys to determine the threshold dose for effects on the circulatory system. (U90-0117)

79. Niggeschulze A. Perinatal and postnatal studies with SND 919 CL 2 Y in rats dosed orally (segment-II). (U89-0091)
80. Patten R, Greischel A, Bouchard J, Jost K. 7-week toxicity study in the juvenile rat by oral gavage administration. (U07-2124)
81. Ellenberger J. Testing for point mutagenic activity with salmonella typhimurium. (U85-0554)
82. Ellenberger J. SND-919-CL2 Micronucleus test in mice. (U85-0651)
83. Enninga IC, Waalkens DH. Evaluation of the ability of SND-919-CL2-Y to induce chromosome aberrations in cultured chinese hamster ovary (CHO) cells. (U87-0467)
84. Poth A. Cell transformation assay using Syrian hamster embryo (SHE) cells with SND-919-CL2. (U87-1074)
85. Ellenberger J. SND 919 CL 2 Y: V79 Gene Mutation Assay for HGPRT Mutants. (U90-0385)
86. Ellenberger J. SND 919 BS Y: Testing for point-mutagenic activity with Salmonella typhimurium and Escherichia coli. (U90-0639)
87. Hewett C, Froelke W, Haeselbarth V, Kron G, Peil H, Armstrong J. Pramipexole (SND 919 CL 2 Y): 2-year carcinogenicity study in the rat (administration in the diet). (U94-0250)
88. Hewett C, Haeselbarth V, Kron G, Peil H, Westen H. Pramipexole (SND 919 CL 2 Y): 2-year carcinogenicity study in the mouse (administration in the diet). (U93-0589)