

SIFROL[®] / SIFROL ER[®]

Antiparkinsoniano

Boehringer Ingelheim

Composición

Cada comprimido contiene:

Pramipexol diclorohidrato monohidrato 0.25 ó 1.0 mg

(equivalente a pramipexol 0,18 mg ó 0,7 mg, respectivamente)

Excipientes: (manitol, almidón de maíz, dióxido de silicio coloidal, polividona, estearato de magnesio), c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorohidrato monohidrato 0.375, 0.75, 1.5 ó 4.5 mg

(equivalente a 0.26, 0.52, 1.57, 2.1 ó 3.15 mg pramipexol base, respectivamente)

Excipientes: (hipromelosa 2208, almidón de maíz, carbomero 941, silica coloidal anhidra, estearato de magnesio, c.s.

Indicación

SIFROL[®] comprimidos y comprimidos de liberación prolongada, están indicados 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[®] está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas Idiopático moderado a severo.

Dosis y Administración

Enfermedad de Parkinson:

Los comprimidos deben ser administrados por vía oral, deglutidos con agua y pueden ser administrados con o sin alimentos.

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.

Tratamiento inicial:

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

Esquema de aumento de la 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

Se requiere un aumento de dosis, se debe aumentar la dosis diaria debe aumentarse en 0,75 mg a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 4,5 mg /día.

Tratamiento de mantención:

La dosis individual debe estar dentro del rango de 0,375 mg y hasta un máximo de 4,5 mg diarios. En estudios clínicos, en pacientes con enfermedad inicial y avanzada, se ha observado eficacia, en el período de aumento de la dosis, a partir de una dosis diaria de 1.5 mg. Esto no excluye la posibilidad de que en algunos pacientes, de 1,5 mg por día puedan proporcionar un beneficio terapéutico adicional.

Esto es de importancia fundamentalmente en el caso de pacientes con la enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa.

Discontinuación del tratamiento:

SIFROL[®] 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.

Dosificación en pacientes con tratamiento concomitante con levodopa

Se recomienda la disminución de la dosis de levodopa tanto en el período de aumento de la dosis como en el de mantenimiento de SIFROL[®]. Esto puede ser necesario para evitar la estimulación dopaminérgica.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

Como la eliminación de Pramipexol es depende de la función renal, se aconseja el siguiente esquema de dosificación para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con clearance de creatinina sobre 50 ml/min, no requieren una reducción de la dosis diaria o en la frecuencia de administración.

Comprimidos:

En pacientes con clearance de creatinina entre 20-50 ml/min, la dosis diaria de SIFROL[®] comprimidos de 0.25 mg 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 pramipexol.

Si la función renal disminuye durante el tratamiento de mantenimiento debe reducirse la dosis diaria de SIFROL[®], en la misma porción 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 una 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. Debe tenerse precaución y evaluar cuidadosamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de aumentar la administración diaria después de una semana. En caso que sea necesario un aumento adicional de la dosis, las dosis diarias se incrementarán en 0,375 mg de pramipexol a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 2,25 mg de pramipexol por día.

No se dispone de datos para el tratamientos 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 dadas anteriormente.

Dosificación en pacientes con alteración hepática:

En este caso no se considera disminuir la dosis.

Síndrome de Piernas Inquietas (SPI):

Los comprimidos deben ser administrados por vía oral, deben tragarse con agua y pueden tomarse con o sin alimentos.

La dosis de inicio recomendada para Sifrol es de 0,125 mg una vez al día 2 a 3 horas antes de acostarse. Para los pacientes que requieren 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 tabla)

Esquema de aumento de la dosis de SIFROL[®]	
Paso de titulación	Una vez al día al acostarse (mg)
1	0.125
2*	0.25
3*	0.50
4*	0.75
* si es necesario	

Discontinuación del Tratamiento:

Dado que la dosis diaria para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas no superará 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) SIFROL[®] puede discontinuarse sin la reducción gradual de la dosis. En un estudio clínico de 26 semanas, controlado con placebo, se observó un empeoramiento de los síntomas de SPI (empeoramiento de la severidad de los síntomas en comparación con el estado basal), en el 10% de los pacientes (14 de 1359), luego de las discontinuación brusca del fármaco. Este efecto fue similar para todas las dosis.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia Renal:

La eliminación de SIFROL[®] depende de la función renal y está relacionada íntimamente con la depuración de creatinina. En base a un estudio farmacocinético en sujetos con deterioro 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 y alteración renal no ha sido estudiado.

Dosificación en pacientes con Insuficiencia hepática:

No se considera necesaria la reducción de la dosis en pacientes con deterioro hepática, ya que aproximadamente el 90% del fármaco adsorbido se excreta a través del riñón.

Dosificación en niños y adolescentes:

No se han establecido seguridad y eficacia de SIFROL[®] en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al Pramipexol o a otros componentes del producto

Advertencias y precauciones especiales

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

Alucinaciones y confusión son efectos colaterales conocidos del tratamiento con agonistas de la dopamina y levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes se administró SIFROL[®] en combinación con levodopa a pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que en los pacientes en la etapa temprana de la enfermedad como 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).

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

Pacientes y cuidadores deben ser conscientes del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control de 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 dosis/discontinuación progresiva.

Se han observado cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotoreceptoras) 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 “minipig”, no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociado con 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 mientras están comprometidos en actividades de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no debieran manejar vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con SIFROL[®] para evaluar si afecta negativamente o no desempeño mental y/o motora. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormido 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 mayor riesgo (aproximadamente 2 y 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 razones anteriormente expuestas, se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgicos.

Se ha notificado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización. En un estudio farmacoepidemiológico, se asoció el uso de pramipexol a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con el no uso de pramipexol (OR 1,86; IC 95%, 1,21-2,85), mientras un segundo estudio determinó un incremento similar (OR 1,61; IC 95%, 1,09-2,38) pero con un mayor aumento con el uso por menos de tres meses y en mayores de 80 años. Estos estudios, permiten identificar insuficiencia cardíaca como un efecto adverso poco frecuente de pramipexol

Los pacientes deben comunicar al médico cualquier síntoma que pudiera indicar la aparición de insuficiencia cardíaca, como dificultad para respirar, ya sea mientras hace ejercicio o en reposo; hinchazón de pies, tobillos, piernas o abdomen; fatiga y debilidad; palpitaciones (latidos rápidos e irregulares del corazón); dolor de pecho; o tos persistente o sibilancia con flema blanca o rosada, con sangre.

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 medicaciones dopaminérgicas puede resultar en aumento de los síntomas. Este acrecentamiento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o incluso en 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 Kaplan-Meier de tiempo de acrecentamiento, no mostró diferencias significativas entre los grupos Pramipexol (N = 152) y grupo placebo (N = 149).

Interacciones

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

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular activa de drogas o son eliminados por secreción tubular renal activa, como la cimetidina, pueden interactuar con SIFROL[®] resultando en la reducción de la depuración de una o de ambas drogas y producir una prolongación de la vida media de pramipexol. En caso de tratamiento concomitante con este tipo de drogas (incluyendo a la amantadina), se debe prestar atención a los signos de sobreestimulación dopaminérgica, tales como discinesias, agitación o alucinaciones. En tales casos, la reducción de dosis es necesaria.

La Selegilina y la levodopa no influyen la farmacocinética del pramipexol. El grado global de absorción o eliminación de levodopa no es modificado por pramipexol. No se evaluó 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. Es posible que con Amantadina se produzca una interacción a través del mismo sistema de excreción en el riñón.

Cuando se aumentan las dosis de pramipexol en pacientes con enfermedad de Parkinson, se recomienda disminuir la de levodopa y se mantener constante la de los otros medicamentos antiparkinsonianos.

Durante el tratamiento con pramipexol la administración de otros medicamentos sedantes, alcohol o bien medicamentos que aumentan los niveles plasmáticos de SIFROL[®] (como la cimetidina) debe efectuarse con precaución, dado el riesgo de potenciación del efecto.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. En estudios efectuados en animales pramipexol no demostró teratogenicidad en ratas ni conejos. Resultó embriotóxico en dosis tóxicas para la rata. No se debe emplear durante el embarazo, excepto bajo expresa indicación médica. El médico podría administrar SIFROL[®] sólo si considera que el potencial beneficio justifica el riesgo potencial en el feto.

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

No se han llevado a cabo estudios del efecto sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales muestran que Pramipexol afecta los ciclos de celo y reduce la fertilidad femenina, como se espera de un agonista de la dopamina. Sin embargo, no se muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad masculina.

Efectos sobre la habilidad de conducir

Los pacientes deben ser concientes del hecho de que las alucinaciones pueden ocurrir y pueden afectar negativamente a su capacidad para conducir. Así como sobre los posibles efectos sedantes asociadas con SIFROL[®], incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormidos durante las actividades diarias.

Efectos secundarios

Los siguientes efectos adversos se han descrito con el uso de este medicamento: secreción inapropiada de hormona antidiurética, comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos de control del impulso y compulsiones) como exceso alimentarios, compra compulsiva, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar; sueños anormales, amnesia, insuficiencia cardíaca, confusión, constipación, delirio, mareos, diskinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipo, hiperkinesia, hiperfagia, hipotensión, insomnio, trastornos de la libido, náuseas, edemas periféricos, paranoia, neumonía, prurito, rash y otras manifestaciones de hipersensibilidad, nerviosismo, somnolencia, ataques de sueño repentinos, síncope, trastornos visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual, vómitos, disminución de peso incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso.

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, sobre todo si se la dosis en menor tiempo que el recomendado.

SIFROL[®] se estar asociado a trastornos de la libido (aumento o disminución).

Los pacientes tratados con pramipexol se han reportado quedarse dormidos (súbita inducción al sueño) durante actividades diarias, incluida la conducción de vehículos, lo que en algunas veces resultó en accidentes. Estos episodios se han producido en algunos casos sin la presencia de signos premonitorios tales como somnolencia, que es un acontecimiento común en pacientes que reciben pramipexol dosis superiores a 1,5 mg y que, de acuerdo a los conocimientos actual de la fisiología del sueño, siempre deriva en quedarse dormido. No existe una relación clara con la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraron tomando que otros medicamentos potencialmente sedantes. Según información disponible, no hubo menores nuevos episodios luego de la reducción de dosis o de la finalización del tratamiento.

Se ha informado que pacientes tratados con agonistas 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 el tratamiento.

Se ha informado insuficiencia cardíaca en estudios clínicos y experiencia post-comercialización en paciente tratados con pramipexol. El uso de pramipexol en un estudio fármaco epidemiológico se asoció con mayor riesgo de insuficiencia cardiaca en comparación con su no utilización. La relación causal entre la insuficiencia cardiaca y el uso de pramipexol aun no ha sido demostrada.

Sobredosificación

Síntomas

No existe 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 se hay un antídoto establecido para la sobredosis con agonistas dopaminérgico. En de aparecer signos de estimulación del sistema nervioso central, puede estar indicado un agente neuroléptico. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales así como lavado gástrico, administración de soluciones intravenosas intravenosas, administración de carbón activado y monitoreo electrocardiográfico. La hemodiálisis no ha demostrado ser de útil.

Propiedades Farmacológicas:

Pramipexol 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 por los receptores D3.

El pramipexol atenúa el déficit motor parkinsoniano por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Estudios en animales han demostrado que el pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recambio de dopamina. Pramipexol protege la degeneración de las neuronas de dopamina en respuesta a la isquemia o neurotoxicidad por metanfeaminas.

Se desconoce el mecanismo de acción de pramipexol en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas. Aunque la fisiopatología de dicha enfermedad es mayormente desconocida, la evidencia neurofarmacológica sugiere que hay una alta implicancia del sistema dopaminérgico primario. Estudios tomográficos por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), sugieren que en la patogénesis del Síndrome de Piernas Inquietas puede estar involucrada una disfunción presináptica dopaminérgica estriatal.

Estudios *in-vitro* demuestran que pramipexol protege a las neuronas de la neurotoxicidad producida por levodopa.

En voluntarios humanos se ha observado una reducción dosis-dependiente de la secreción de prolactina. 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 aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca. No se observó este efecto en estudios con pacientes.

Enfermedad de Parkinson:

La eficacia de SIFROL[®] se mantuvo durante toda la duración de los estudios clínicos 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.

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 mantenimiento 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 de base, no se consideró clínicamente relevante.

Uno de los pacientes que cambió a SIFROL® comprimidos de liberación prolongada experimentó un evento adverso por lo que debió ser retirado.

Síndrome de Piernas Inquietas (SPI):

La eficacia de pramipexol fue evaluada en 4 estudios clínicos placebo-controlados en aproximadamente 1000 pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático moderado a muy severo. La eficacia fue demostrada en estudios controlados en pacientes tratados por hasta 12 semanas.

El cambio medio desde la línea basal en la Escala de Clasificación de Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y la Mejoría del Aspecto Clínico Global (CGI-I) fueron las medidas de resultados de eficacia primaria. Para ambos puntos finales primarios diferencias estadísticamente significativas han sido observadas para los grupos de dosis de pramipexol 0,25 mg, 0,5mg y 0,75 mg en comparación a placebo. Después de 12 semanas de tratamiento el score de la línea basal IRLS mejoró desde 23,5 a 14,1 puntos para placebo y desde 23,4 a 9,4 puntos para pramipexol (dosis combinadas). La diferencia promedio ajustada fue -4.3 puntos (CI 95% -6,4; -2,1 puntos, p-valor <0.0001). CGI-I índice de respuesta (mejorado, muy mejorado) fueron 51,2% y 72,0% para placebo y pramipexol respectivamente (diferencia 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, p<0.0005). Eficacia fue observada con 0,125mg de pramipexol diclorhidrato monohidrato (0.088 mg base libre) por día después de la primera semana de tratamiento.

En un estudio polisomnográfico placebo-controlado sobre 3 semanas pramipexol significativamente redujo el número de movimientos periódicos de las extremidades durante el tiempo en cama.

La eficacia a largo plazo se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo. Después de 26 semanas de tratamiento, hubo una reducción media ajustada en la puntuación total de IRLS 13.7 y 11.1 puntos en el pramipexol y el grupo placebo, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa (p = 0,008) la diferencia de medias de tratamiento de -2,6. CGI-I (tasas de respuesta mucho mejor, mucho mejor) eran el 503% (80/159) y el 68,5% (111/162) para el placebo y pramipexol respectivamente (p = 0,001), que corresponde a un número necesario para tratar (NNT) de 6 pacientes (95% IC: 3.5, 13.4).

Farmacocinética

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

Comprimidos:

Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en 1-3 horas. La administración conjunta con alimentos no redujo la magnitud, pero sí la velocidad de absorción.

Comprimidos de liberación prolongada:

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron alrededor de las 6 horas. Generalmente, los alimentos no afectan la biodisponibilidad del pramipexol. Ocurre un ligero aumento de alrededor 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.

El pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad inter-individual relativamente pequeña de los niveles en plasma, independientemente de la forma farmacéutica.

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).

Pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción.

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90 % de la dosis marcada con C₁₄ se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2 %. La depuración total de pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y la depuración renal aproximadamente de 400 ml/min. La vida media de eliminación ($t^{1/2}$) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en ancianos.

Toxicología

Los estudios de seguridad a dosis repetidas 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 enano *minipig* se observaron disminuciones en la presión diastólica y sistólica y en la frecuencia cardíaca, y se percibió una tendencia a un efecto hipotensor en el mono.

Se han investigado en ratas y conejos los efectos potenciales de pramipexol sobre la función reproductora. 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.

Pramipexol no fue genotóxico. En un estudio de carcinogenicidad. Las ratas macho desarrollaron hiperplasia y adenoma de las células de Leydig, cuya explicación radica en el efecto inhibidor de pramipexol sobre la secreción de prolactina. 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 en 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 ni en ninguna de las demás especies investigadas.

Guardar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños.