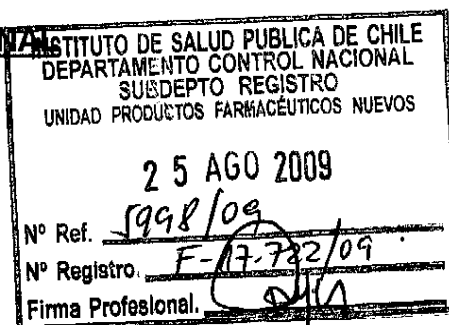


## **FOLLETO DE INFORMACIÓN MÉDICA AL PROFESIONAL**

**PARMITAL Comprimidos 0,125 mg**  
Pramipexol **diclorhidrato monohidrato**



### **COMPOSICIÓN:**

**Cada comprimido contiene:**

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,125 mg  
Almidón sodio glicolato, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio

### **CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA**

Antidopaminérgico (agonista de la dopamina)

### **FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA**

#### Características Físico-Químicas:

Peso molecular: 302.27

#### Mecanismo de Acción / Efecto

Pramipexol es un agonista dopamínico no ergotamínico con alta especificidad relativa in vitro y completa actividad intrínseca en la sub-familia D2 de los receptores de dopamina; se combina con mayor afinidad a D3 que a los subtipos receptores D2 o D4. La relevancia de esta especificidad receptora en la enfermedad de Parkinson no es conocida. El mecanismo de acción de Pramipexol para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson no es conocido con precisión, pero se cree que está relacionado con su capacidad para estimular los receptores de dopamina en el striatum. Esta teoría es sustentada por estudios electro-fisiológicos en animales, que han demostrado que pramipexol influye sobre las proporciones de estímulos neuronales del striatum vía activación de los receptores de dopamina y la sustancia nigra, el sitio de las neuronas que envía proyecciones al striatum.

#### Absorción

Rápida. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90%, indicando que pramipexol es bien absorbido y experimenta escaso metabolismo pre-sistémico. Los alimentos no afectan el grado de absorción.

#### Distribución

Amplia. Volumen de distribución (Vol D) es de alrededor de 500 L; Pramipexol se distribuye a los hematíes, como es indicado por una proporción de eritrocito a plasma de alrededor de 2.

#### Combinación Proteica:

Baja (15%)

#### Biotransformación:

No se han identificado metabolitos en plasma u orina.

#### Vida Media

Eliminación. Alrededor de 8 horas en voluntarios jóvenes, sanos. Alrededor de 12 horas en voluntarios de mayor edad

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### Tiempo hasta la Concentración Pico

Aproximadamente 2 horas; el tiempo hasta la concentración pico esta aumentado en alrededor de 1 hora si pramipexol es tomado con una comida

### Concentración de un Estado Constante

Pramipexol presenta farmacocinética lineal en un rango de dosaje clínico. Las concentraciones de estado constante son alcanzadas en el plazo de 2 días post-dosaje.

### Eliminación

Renal, con un 90% de dosis de pramipexol recuperado en orina, casi en su totalidad como droga inalterada. Las vías de eliminación renal de pramipexol son de alrededor de 3 veces más altas que la velocidad de filtración glomerular, indicando secreción por túbulos renales, probablemente por el sistema de velocidad de transporte catiónico orgánico.

La excreción de pramipexol es de alrededor de un 30% más bajo en mujeres que en hombres. La mayor parte de esta diferencia puede ser explicada por las diferencias de peso orgánico, ya que no hay diferencia de vida media entre mujeres y hombres.

La excreción de pramipexol puede estar reducida en alrededor del 30% en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con voluntarios mayores sanos. Los pacientes con enfermedad de Parkinson parece que tienen función renal reducida, lo que puede estar relacionado con el estado de salud general más deficiente de estos pacientes. Sin embargo, la farmacocinética de pramipexol es comparable entre los pacientes con enfermedad precoz y avanzada de Parkinson.

La excreción de pramipexol se reduce con la edad, debida muy probablemente a la reducción de la función renal relacionada con la edad. La excreción fue de alrededor de un 30% más bajo y la vida media alrededor de un 40% más prolongada en gerontes de 65 años de edad o mayores) comparados con los del grupo de personas de menos edad (hasta 40 años de edad), voluntarios.

La excreción de pramipexol fue de alrededor de un 60% más baja en pacientes con deterioro moderado de la función renal, y alrededor de un 75% más bajo en pacientes con severo deterioro de la función renal, en comparación con la excreción en voluntarios sanos. Las reducciones de dosis en estos pacientes son recomendadas.

La excreción de pramipexol se correlaciona bien con la excreción de creatinina; así la excreción de creatinina puede ser usada como un pronosticador de la magnitud de reducción de la excreción de pramipexol y puede ser usada como guía de las reducciones de dosis. (Ver dosis adulta usual).

En diálisis. Una cantidad descuidable de pramipexol es eliminada por diálisis; la excreción es extremadamente baja en pacientes dializados.

### **INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS:**

~~Enfermedad de Parkinson, idiopática (tratamiento).~~

~~Pramipexol es indicado para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Su eficacia ha sido demostrada en pacientes con enfermedad de Parkinson precoz así como en pacientes con enfermedad avanzada que reciben terapia concomitante de levodopa.~~

~~Síndrome de las piernas inquietas (tratamiento).~~

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

**Tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, como monoterapia en la fase inicial y asociada a Levodopa en etapas avanzadas de la enfermedad. Tratamiento sintomático del síndrome de las piernas inquietas idiopático, moderado a severo.**

### **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:**

Se debe considerar el riesgo-beneficio cuando existen los siguientes problemas médicos:

Complicaciones fibróticas por agentes dopaminérgicos derivados del cornezuelo de centeno, Alucinaciones (la condición puede ser exacerbada), **especialmente cuando el pramipexol se administra en combinación con levodopa en pacientes con Parkinson avanzado**, Hipotensión, o Hipotensión ortostática (la condición puede ser exacerbada), Deterioro de la función renal (la eliminación puede estar afectada; son necesarios ajustes de dosis), Degeneración de la retina, o problemas de retina (los estudios en ratas albino han demostrado degeneración de la retina y pérdida de las células fotorreceptoras; si bien el significado de este efecto en humanos no ha sido establecido).

#### **Embarazo y lactancia**

Hipersensibilidad a pramipexol **o a cualquiera de los componentes de la formulación.**

#### Control de pacientes:

Control de síntomas de hipotensión ortostática (particularmente importante cuando se realiza aumento de dosis).

### **INTERACCIONES:**

No se espera que los inhibidores de las enzimas citocromo P450 afecten la eliminación de pramipexol, debido a que esta droga no es metabolizada apreciablemente por estas enzimas in vivo o in vitro.

Pramipexol no inhibe las enzimas CYP CYPIA2, CYP2C19, CYP2E1 ó CYP3A4. La inhibición de CYP2D6 no fue observada en concentraciones de pramipexol en plasma, después de la máxima dosis clínica recomendada (1.5 mg, tres veces por día).

Carbidopa y levodopa combinados, o levodopa (la administración concomitante con pramipexol puede causar un incremento de la concentración plasmática pico en plasma en alrededor del 40% y una reducción de tiempo hasta la concentración pico de levodopa en plasma de 2.5 a 0.5 horas).

Pramipexol puede potenciar los efectos colaterales dopaminérgicos de levodopa, causando exacerbando la discinesia pre-existente; la reducción de fa dosis de levodopa puede mejorar este efecto.

Cimetidina. (Al inhibir la secreción de túbulos renales de las bases orgánicas mediante el sistema de transporte catiónico, la cimetidina produjo un incremento del 50% en el área debajo de la curva de concentración en plasma - tiempo [AUC] de pramipexol. así como un incremento del 40% de la vida media de pramipexol en una pequeña serie de pacientes.

Antagonistas de la dopamina, incluyendo Haloperidol, Metoclopramida, Fenotiacinas, Tioxantenos, (dado que pramipexol es un agonista de la dopamina, sus acciones pueden estar disminuidas por antagonistas de la dopamina).

Medicaciones excretadas por secreción renal, incluyendo Diltiazem, Quinidina, Quinina, Ranitidina, Triamtereno, Verapamil (la coadministración de agentes que son secretados a través

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

del sistema de transporte catiónico reduce la excreción de pramipexol en alrededor del 20%; los agentes secretados por el sistema de transporte aniónico ejercen poco efecto sobre la excreción de pramipexol).

### **PRECAUCIONES EN EL USO:**

#### Carcinogenicidad /Tumorigenicidad:

Los estudios de carcinogenicidad de dos años con pramipexol realizados en ratones y ratas no resultaron en aumentos significativos de ocurrencia tumoral.

#### Mutagenicidad:

Pramipexol no fue mutagénico o clastogénico en un conjunto de determinaciones, incluyendo la determinación Ames in vitro, determinación de mutación del gen V79 para mutantes HGPRT, determinación de aberración cromosómica en células ováricas de hámster de la China, y en determinación de micronúcleo de ratón in vivo.

#### Embarazo / Reproducción:

##### Fertilidad:

En estudios de fertilidad en ratas, la administración de pramipexol en dosis de 2.5 mg por kg de peso corporal (mg/kg) por día (5.4 veces la máxima dosis humana clínica) sobre una base de mg por metro cuadrado de área de superficie corporal [mg/m<sup>2</sup>], resultó en prolongados ciclos de estro e inhibieron el implante. Estos efectos estaban asociados con reducciones de las concentraciones de prolactina en suero, una hormona necesaria para el implante y mantenimiento de preñez precoz en ratas.

##### Embarazo:

No se han realizado en humanos estudios adecuados y bien controlados.

En estudios en animales, ratas hembra que recibieron pramipexol durante la preñez con una dosis de 2.5 mg/kg de peso corporal (5.4 veces la máxima dosis humana clínica sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) evidenciaron inhibición de implante. La administración de 1.5 mg de pramipexol por kilo/por día a ratas preñadas durante el período de organogénesis (días de gestación 7 a 16) resultó en una alta incidencia de resorción total de los embriones. Se piensa que estos resultados son debidos a los efectos reductores de prolactina de pramipexol, ya que la prolactina es necesaria para el implante y mantenimiento del inicio de la preñez en ratas (pero no en conejos o humanos). Debido a la interrupción de la preñez y precoz pérdida embrionaria, no se pudo evaluar adecuadamente el potencial teratogénico. La inhibición postnatal del crecimiento se produjo en las crías de ratas tratadas con 0.5 mg de pramipexol por kilo por día (aproximadamente equivalente a la máxima dosis clínica humana equivalente a la máxima dosis clínica sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) o mayor durante la parte posterior de la preñez y durante la lactancia. En conejas preñadas que recibieron hasta 10 mg de pramipexol por día por kilo durante la organogénesis, no hubo evidencia de efectos adversos sobre el desarrollo tardío de la preñez y durante la lactación. En conejas preñadas que recibieron hasta 10 mg de pramipexol por kilo por día durante la organogénesis, no hubo evidencia de efectos adversos sobre el desarrollo embrio-fetal.

FDA Categoría C de Embarazo.

##### Lactancia Materna:

Se desconoce si pramipexol es distribuido a la leche materna. Sin embargo, un estudio de dosis única, radio-marcada en ratas lactantes demostró que los materiales relacionados con la droga fueron distribuidos a la leche; las concentraciones de radioactividad en leche fueron tres a seis veces mayores que las concentraciones en plasma a puntos temporales equivalentes.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Otros estudios han demostrado que la terapia con pramipexol ha resultado en inhibición de la secreción de prolactina en humanos y en ratas. Debido al potencial de serias reacciones adversas en el infante lactante, se recomienda la discontinuación de la lactancia o la discontinuación de pramipexol.

Pediatría:

Estudios apropiados sobre la relación de la edad con los efectos de pramipexol no han sido realizados en la población pediátrica. No se han establecido la seguridad y la eficacia.

Geriatría:

La excreción de pramipexol fue alrededor del 30% más baja en sujetos de más de 65 años de edad, en comparación con sujetos más jóvenes, debido a una reducción de la función renal relacionada con la edad; esto resultó en un incremento de la vida media de eliminación en aproximadamente 8.5 horas a 12 horas.

En estudios clínicos, el 38.7% de los pacientes fueron mayores a 65 años. El riesgo relativo de alucinación estaba aumentado en pacientes gerentes. No hubo otras diferencias aparentes relativas a eficacia y seguridad de pramipexol entre pacientes de mayor edad y pacientes más jóvenes.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Se han informado varios casos de pacientes que se quedaron dormidos sin advertencia alguna mientras estaban ocupándose de actividades del diario vivir (incluso el manejo de un vehículo a motor) después de recibir pramipexol. Una cantidad de estos hechos ocurrieron tanto como un año después desde el inicio de la terapia con pramipexol.

Los agonistas de la dopamina parecen afectar la regulación sistémica de la presión sanguínea, resultando en hipotensión ortostática, especialmente durante el aumento de dosis. Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson parecen tener una capacidad afectada para responder a una alteración ortostática. Se demostraron claros efectos ortostáticos en voluntarios normales, que recibieron pramipexol. En ensayos clínicos de pramipexol, la incidencia de la hipotensión ortostática clínicamente significativa no fue, sin embargo más alta en pacientes que recibieron la medicación que en aquellos pacientes que recibieron placebo. Se desconoce la explicación de este resultado inesperado; puede reflejar una propiedad única de pramipexol, puede ser el resultado de una titulación muy cuidadosa de la dosis, o puede ser un factor de criterios de selección de pacientes para los ensayos clínicos, que excluyeron a pacientes con enfermedad cardiovascular activa o una significativa hipotensión ortostática de base.

Pramipexol puede causar o exacerbar la discinesia pre-existente. También puede potenciar los efectos dopaminérgicos colaterales de la levodopa. La discinesia puede ser mejorada mediante reducción de la dosis concomitante de levodopa.

Un caso de ~~rabdomiólisis~~ **rabdomiólisis** ocurrió en un hombre de 49 años con enfermedad de Parkinson avanzada que recibió pramipexol. Los síntomas se resolvieron con la discontinuación de pramipexol.

Se observaron cambios patológicos en retina, que consistían en degeneración y pérdida de células fotorreceptoras en ratas albino medicadas con pramipexol en un estudio de carcinogenicidad de pre-marketing. No se observaron cambios en retina en ratones albino, ratas pigmentadas, monos o cerdos miniatura. El potencial significado de estos efectos no han sido establecidos para los humanos; sin embargo, este efecto no puede ser pasado por alto debido a

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

que puede abarcar interrupción de muda de disco, un mecanismo que está universalmente presente en vertebrados.

Un síntoma complejo (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, alteraciones de conciencia e inestabilidad autonómica) que se asemeja a un síndrome neuroléptico maligno y no presenta otra etiología obvia ha sido informado en asociación con rápida reducción de dosis, discontinuación de la misma, o cambios de la terapia anti-parkinsoniana. Este efecto no fue observado durante los ensayos de pre-comercialización de pramipexol, pero pueden ocurrir potencialmente con el uso de este agente dopaminérgico.

Complicaciones fibróticas, incluyendo fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, efusión pleural y espesamiento de la pleura, han sido informados en algunos pacientes tratados con agentes dopaminérgicos derivados del cornezuelo de centeno. Estas complicaciones pueden resolverse con la discontinuación de la medicación, pero resolución completa no siempre ocurre. Si bien se cree que estos efectos están asociados con la estructura de ergolina de estos compuestos, no se conoce si los agonistas de dopamina no derivados del cornezuelo de centeno - tales como pramipexol - pueden producir efectos adversos similares.

Necesitan de atención médica:

Incidencia más frecuente: Astenia, mareos, disquinesia, alucinaciones, insomnio, náuseas e hipotensión ortostática.

Incidencia menos frecuente: Akatisia, amnesia, confusión, diplopia u otros cambios oculares o en la visión, disfagia, edema, quedarse dormido sin aviso, fiebre, orina frecuente, dolor muscular o de las articulaciones, miastenia, reacción paranoide, neumonía.

Incidencia rara: Pensamiento anormal; dolor de pecho, alucinaciones, mareos, disnea, edema periférico, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario.

Necesitan de atención médica únicamente si persisten o son molestas:

Incidencia más frecuente: Constipación o sequedad bucal.

Incidencia menos frecuente: Sueños anormales, anorexia, disminución de la libido o impotencia, incremento en la sudoración, rinitis, problemas en la piel tales como urticaria, pérdida de peso.

**SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:**

No hay un antídoto conocido para la sobredosis de un agonista de dopamina. Para reducir la absorción: el lavado gástrico puede ser indicado.

Tratamiento específico: Si se observan signos de estimulación del sistema nervioso central, puede estar indicado un agente neuroléptico de fenotiacina o butirofenona; sin embargo no se ha determinado la eficacia de tales medicaciones para revertir los efectos de la sobredosis.

Monitoreo: Puede estar indicado el control mediante electrocardiograma.

Cuidados de apoyo: Medidas generales de apoyo, incluso la administración de líquidos intravenosos pueden estar indicados. Los pacientes en los que se confirma o se sospecha una sobredosis intencional, deben ser referidos a consulta psiquiátrica.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano.*

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

## **VIA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGIA):**

### Información general de dosaje:

Las dosis de pramipexol deben ser tituladas lentamente en todos los pacientes. La meta del dosaje debe ser lograr el equilibrio del efecto terapéutico máximo contra los efectos colaterales principales de la discinesia, alucinaciones, somnolencia y sequedad bucal.

Cuando se usa pramipexol en combinación con levodopa, los requerimientos de dosis de levodopa fueron reducidos en promedio del 27% con respecto a la línea base.

Se recomienda que pramipexol sea discontinuado gradualmente durante un período de 1 semana. Sin embargo la discontinuación abrupta no ha presentado hechos extraños en algunos estudios.

### ~~Dieta/Nutrición~~ Modo de administración:

La toma de pramipexol con alimentos puede reducir la ocurrencia de náuseas.

Los comprimidos deben tomarse con agua, no masticarse, y coincidir o no con las ingestas.

### Posología, Dosificación y Modo de Administración:

Enfermedad de Parkinson: La dosificación de pramipexol debe determinarse en forma individual para cada paciente.

Tratamiento de inicio en pacientes con función renal normal.

El aumento de la dosificación debe ser gradual, comenzando con 0,375 mg x día dividido en tres tomas y no debe incrementarse en plazos no menores de 5 a 7 días.

Semana	Dosis (mg)	Dosis diaria total (mg)
1	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,5	1,50
4	3 x 0,75	2,25
5	3 x 1	3,00
6	3 x 1,25	3,75
7	3 x 1,5	4,50

Tratamiento de mantenimiento: 1,5 mg a 4,5 mg en tres tomas diarias ya sea solo o combinado con levodopa 800 mg aproximadamente.

Cuando se asocia con levodopa debe tenerse en cuenta la disminución de la misma (en estudios en pacientes con Parkinson avanzado la reducción de la levodopa fue del 27%).

Tratamiento en pacientes con insuficiencia renal

Clearance de creatinina	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)
60 mL/mim.	3 x 0,125	3 x 1,5
35 a 59 ml/mim.	2 x 0,125	2 x 1,5
15 a 54 mL/mim.	1 x 0,125	1 x 1,5
15 mL/mim.	No ha sido estudiada en estos pacientes	

Discontinuación del tratamiento: Se aconseja su disminución paulatina.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Una discontinuación abrupta del tratamiento con Pramipexol puede desencadenar el síndrome neuroléptico maligno. Discontinuar de 0,75 mg/día hasta que la dosis diaria se reduzca a 0,75 mg al día y luego reducir a 0,375 mg por día.**

Síndrome de las piernas inquietas:

La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 0,125 mg tomadas una vez al día antes de acostarse. Para pacientes que requieran mejoría sintomática adicional la dosis debe ser aumentada cada 4 a 7 días. Si bien la dosis de pramipexol fue aumentada a 0,75 mg en algunos pacientes durante periodos prolongados de tratamiento, no hay evidencia de que la dosis de 0,75 mg produzca un beneficio adicional que las dosis de 0,5 mg

Esquema de dosificación ascendente en pacientes con SPI:

Semana	Duración	dosis en mg (Tomando como dosis inicial 2 a 3 horas antes de acostarse)
1	4 – 7 días	0,125
2	4 – 7 días	0,25
3	4 – 7 días	0,5

Pacientes con insuficiencia renal: La duración de los espacios de titulación debe ser incrementada a 14 días en pacientes con SPI con moderada a severa insuficiencia renal Clearance de creatinina 20 a 60 mL/min.

Discontinuación del tratamiento: En pacientes en tratamiento SPI con dosis de ~~de~~ 0,75 mg la medicación puede ser discontinuada sin ninguna reducción.

### **PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo X comprimidos de 0,250 mg; 0,125 mg y 1 mg., respectivamente.

### **BIBLIOGRAFÍA SELECTA:**

Joseph F. Goldberg et cols

Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression  
Am J. Psychiatry 2004; 161: 564 - 566

Heinz Reichamnn et cols.

Pramipexole in routine clinical practice. A prospective observational trial in Parkinson's disease  
Drugs 2003; 17 (13): 965 - 973

Rivka Inzelberg et cols.

Cabergoline, Pramipexole and Ropinirole used aas monotherapy in early Parkinson's disease  
Drugs Aging 2003; 20 (11): 847 - 855

B. H. V. Schapira

Dopamine agonist and neuroprotection in Parkinson's disease European Journal of Neutology 2002, 9 (Suppl. 3): 7 - 14

J. P. Hubbe

Pre-clinical studies of pramipexole: clinical relevante  
European Journal of Neurology Suppl. 200, 7 (Suppl. 1): 15 -- 20

Goodman & Gilman

Las bases farmacológicas de la terapéutica Décima edición, Volume 1

Fabrizio Stocchi et cols.

Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease J. Neurol (2003) 250: 822 - 826

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**