



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PRAMIPEXOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes dopaminérgicos. Agonistas de dopamina.
Código ATC: N04BC05.

3.1. Farmacodinamia

El pramipexol es un agente benzotiazolamino-derivado sintético con propiedades agonistas de receptores dopaminérgicos en el sistema nervioso central. Estudios *in vitro* demuestran una marcada especificidad y actividad intrínseca del fármaco sobre la familia de receptores D2 de la dopamina y, dentro de ellos, una particular y más elevada afinidad por el sub-tipo D3, en comparación con la registrada con los sub-tipos D2 y D4. No ejerce efectos sobre los D1. Los ensayos también revelan una discreta afinidad por los receptores alfa-2 adrenérgicos, pero poca o nula sobre otros receptores adrenérgicos (alfa-1 y beta), receptores colinérgicos y receptores serotoninérgicos.

El pramipexol ha sido usado en pacientes con síndrome de Parkinson en fase temprana sin tratamiento con levodopa y en pacientes con Parkinson avanzado que reciben levodopa, generando en ambos casos una mejoría significativa de las manifestaciones motoras (temblor, rigidez, bradiquinesia e inestabilidad postural) asociadas a la enfermedad. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, se cree que el mismo podría resultar de una estimulación directa de los receptores post-sinápticos de dopamina en el cuerpo estriado.

En pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con pramipexol se ha evidenciado una mejoría clínica significativamente superior a la registrada con placebo, así como un mayor tiempo para la reaparición de los síntomas tras la suspensión de la terapia. Se desconoce el mecanismo de acción.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Luego de su administración por vía oral el pramipexol se absorbe rápido y casi por completo (90%) en el tracto gastrointestinal, generando concentraciones plasmáticas pico en aproximadamente 2 horas y, con la dosificación diaria, un inicio de efecto terapéutico a las 2 - 4 semanas. La presencia de alimentos retarda su absorción, aunque no su magnitud.

Distribución

Se distribuye ampliamente a los tejidos ($V_d = 400$ L) y se une en un 15% a proteínas plasmáticas.

Biotransformación/Eliminación

Se metaboliza en muy escasa proporción (<10%) y se elimina inalterado en un 90% más por la orina y menos de 2% con las heces. Su vida media de eliminación es de 8 - 12 horas y se incrementa en pacientes con falla renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existe evidencia experimental de carcinogenicidad ni mutagenicidad asociada al pramipexol. En los ensayos de reproducción no hubo teratogenicidad en conejos, pero en ratas se observó prolongación de los ciclos estrales y disminución de las implantaciones, presumiblemente debido a la reducción de los niveles séricos de prolactina generada por el fármaco.

4. INDICACIONES

Como monoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson de intensidad leve a moderada y en combinación con levodopa en Parkinson avanzado.

Tratamiento sintomático del síndrome de piernas inquietas idiopático moderado a severo.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Enfermedad de Parkinson

0,375 - 4,5 mg/día, divididos en 3 dosis iguales (una cada 8 horas).

Se recomienda iniciar con la dosis más baja (0,375 mg/día) e incrementar gradualmente cada 7 días hasta lograr la respuesta terapéutica deseada y según la tolerancia del paciente.

A tales efectos, se ha propuesto el siguiente esquema:

| Semana | Dosis (mg) 3 veces al día | Dosis total diaria (mg) |
|--------|------------------------------|-------------------------|
| 1 | 0,125 | 0,375 |
| 2 | 0,25 | 0,75 |
| 3 | 0,5 | 1,5 |
| 4 | 0,75 | 2,25 |
| 5 | 1 | 3 |
| 6 | 1,25 | 3,75 |
| 7 | 1,5 | 4,5 |

Síndrome de piernas inquietas

Iniciar con 0,125 mg una vez al día (2 - 3 horas antes de dormir) e incrementar gradualmente, si fuese necesario, cada 4 - 7 días hasta lograr la respuesta terapéutica deseada, sin sobrepasar la dosis máxima diaria de 0,75 mg.

Se ha propuesto el siguiente esquema:

| Titulación | Duración (días) | Dosis diaria (mg) |
|------------|-----------------|-------------------|
| 1 | 4 - 7 | 0,125 |
| 2* | 4 - 7 | 0,25 |
| 3* | 4 - 7 | 0,5 |
| 4* | 4 - 7 | 0,75 |

(*) si fuese necesario

5.2. Dosis máxima

Enfermedad de Parkinson

4,5 mg/día.

Síndrome de piernas inquietas

0,75 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosis con base en la depuración de creatinina del paciente cuando ésta es menor de 60 mL/min. Para valores de 35 - 60 mL/min iniciar con la dosis usual de 0,125 mg, pero sólo 2 veces al día, con incrementos graduales semanales hasta un máximo de 1,5 mg también 2 veces al día. Para valores de 15 - 35 mL/min administrar los 0,125 mg una vez al día, con incrementos graduales semanales hasta un máximo de 1,5 mg una vez al día. Para pacientes con depuración inferior a 15 mL/minuto, no existen datos.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis, salvo que exista insuficiencia renal con valores de depuración de creatinina menores de 60 mL/min.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pramipexol en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, con o sin las comidas.

No exceder la dosis prescrita ni interrumpir bruscamente el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Neumonía.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad, prurito, exantema.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetito y pérdida de peso.

Poco frecuentes: Aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Somnolencia.

Frecuentes: Sueños anormales, confusión, alucinaciones, insomnio, trastornos del control de los impulsos y compulsiones (hipersexualidad, ingesta compulsiva, compra compulsiva y ludopatía).

Poco frecuentes: Trastornos de la libido, delirio, paranoia, inquietud, episodios de sueño repentino.

Raras: Manía.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo, disquinesia.

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Amnesia, hiperquinesia, síncope.

Trastornos oculares

Frecuentes: Diplopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Neumonía, disnea, hipo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Estreñimiento, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: hipersensibilidad, prurito, exantema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, edema periférico.

Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de agentes con efectos antagonistas dopaminérgicos, como neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos) o metoclopramida, podría disminuir la eficacia terapéutica del pramipexol.

El pramipexol puede potenciar los efectos dopaminérgicos de la levodopa y causar o exacerbar una disquinesia pre-existente.

La cimetidina reduce la eliminación renal de pramipexol en un 34%, presumiblemente por inhibición del sistema de transporte secretor catiónico de los túbulos renales. Por lo tanto, otros medicamentos inhibidores de dicho mecanismo de excreción renal, como ranitidina, diltiazem, verapamilo, triamtereno, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina, quinidina y procainamida, podrían teóricamente



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

generar un efecto similar sobre el pramipexol, aumentando sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se debe vigilar con frecuencia la presión arterial, especialmente los primeros días del tratamiento, debido al riesgo de hipotensión postural.

En el tratamiento combinado con levodopa de la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden producirse disquinesias durante la titulación inicial de la dosis de pramipexol. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.

Los pacientes con alteraciones psicóticas sólo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos.

Durante el tratamiento se recomienda evaluación oftalmológica periódica o si se presenta algún trastorno de la función visual.

Se debe advertir a los pacientes la posibilidad de alucinaciones (generalmente visuales) durante el tratamiento.

Los pacientes, y principalmente sus responsables o cuidadores, deben ser advertidos de la posibilidad de alteraciones conductuales y tendencias compulsivas relativas al juego, a las comidas, a las compras o al sexo. En caso de presentarse alguna manifestación en tal sentido, debe ser comunicarla de inmediato al médico.

Durante el tratamiento se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

La suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico se ha asociado a la aparición de un cuadro clínico parecido a un síndrome neuroléptico maligno, con manifestaciones que incluyen: hipertermia, rigidez muscular, movimientos involuntarios, alteraciones mentales y elevación de la creatina fosfoquinasa sérica. Se debe informar a los pacientes la importancia de no suspender el tratamiento o reducir la dosificación sin el conocimiento del médico.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y en pacientes de edad avanzada.

En el tratamiento combinado con levodopa de la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden producirse discinesias durante la titulación inicial de la dosis de mirapexin. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurotónos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Parkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol.

Aunque la distonía puede ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, los síntomas de estos pacientes mejoraron tras la reducción o la retirada del pramipexol. En caso de distonía, se deberá revisar la medicación dopaminérgica y valorar un ajuste de la dosis de pramipexol.

Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con pramipexol.

Se ha notificado síndrome abstinencia a agonistas de la Dopamina (SAAD) con los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol. Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, el pramipexol debe reducirse progresivamente. Algunos datos sugieren que los pacientes con trastornos del control de los impulsos y los que reciben una dosis diaria alta y/o dosis acumuladas altas de agonistas de la dopamina pueden tener un riesgo mayor de desarrollo de SAAD.

Los síntomas de abstinencia pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, cansancio, sudoración y dolor y no responden a la levodopa. Antes de reducir progresivamente e interrumpir el pramipexol, debe informarse a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante la reducción progresiva y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia intensos y/o persistentes, puede considerarse la re-administración temporal de pramipexol con la dosis eficaz mínima

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en ensayos experimentales con pramipexol, no existen estudios adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su empleo en tales circunstancias debe limitarse a situaciones de estricta necesidad, en las que el beneficio potencial a la madre supere al posible riesgo sobre el feto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el pramipexol se distribuye en la leche y que en animales de experimentación y en humanos se ha descrito supresión de la lactancia como resultado de un efecto inhibitorio de la secreción de prolactina, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto en la fertilidad en humanos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes en tratamiento con pramipexol y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser advertidos de que no deben conducir o realizar actividades (p. ej. utilizar maquinaria) en las que una disminución del estado de alerta pudiera implicar un riesgo de daño grave o de muerte para ellos mismos u otros, hasta que dichos episodios de sueño recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No existen datos relativos a la sobredosificación de pramipexol. Cabe esperar manifestaciones vinculadas a su efecto agonista dopaminérgico, incluyendo: náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión.

10.2. Tratamiento

En casos de ingestión reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal del fármaco (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. Se recomienda monitorización electrocardiográfica. La diálisis es inefectiva.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Durante el uso de este medicamento evítense trabajos que impliquen coordinación y estados de alerta mental, como manejo de vehículos u otro tipo de maquinaria.

Durante el tratamiento no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda el tratamiento sin el conocimiento del médico.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022