

Baliarda

K

La edad parece incrementar el riesgo de alucinaciones asociadas al tratamiento con pramipexol. En estudios clínicos se observó una incidencia superior de este secundarismo en pacientes mayores de 65 años, en especial durante el tratamiento concomitante con levodopa. Se reportó un caso de alucinaciones durante el estudio premarketing de pramipexol en SPL.

PRECAUCIONES:

Rabdomiolisis: se reportó rabdomiolisis en un paciente con EP avanzada tratado con pramipexol. Los síntomas se resolvieron con la discontinuación del tratamiento.

Disquinesia: pramipexol puede potenciar las reacciones adversas dopaminérgicas asociadas a la levodopa y provocar o exacerbar una disquinesia preexistente. Una reducción de la dosis de levodopa puede atenuar este secundarismo.

Patología retinal en ratas albinas: en un estudio de carcinogénesis de dos años de duración, se observaron cambios patológicos en la retina (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras). Se desconoce el potencial significado clínico de este hallazgo en humanos.

Trastornos del control de los impulsos / Comportamientos compulsivos: durante el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, incluido pramipexol, se han reportado raros casos de comportamientos compulsivos (juego patológico, hipersexualidad y comer compulsivo), generalmente reversibles con la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento.

Hiperpirexia y confusión por retiro: en asociación con una reducción rápida de la dosis, discontinuación o cambios de la terapia antiparkinsoniana se ha reportado un complejo de síntomas simil síndrome neuroléptico maligno (SNM) caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Durante el estudio premarketing no se han informado casos asociados al tratamiento con pramipexol.

Empeoramiento del síndrome de piernas inquietas: durante el tratamiento con drogas dopaminérgicas se ha descrito un empeoramiento de los síntomas, la propagación de estos a otras extremidades, o la aparición de los mismos a horas más tempranas de la noche. La duración de los estudios clínicos realizados con pramipexol no ha sido lo suficientemente prolongada para permitir evaluar la ocurrencia de este fenómeno. Ante la aparición del mismo se recomienda una disminución de la dosis de pramipexol o la discontinuación del tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal: véase POSOLOGIA y MODO DE ADMINISTRACION.

Abuso y dependencia: pramipexol no ha sido estudiado sistemáticamente en animales o humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. No obstante, en estudios experimentales en ratas destinados a evaluar la capacidad de producir dependencia, pramipexol tuvo poco efecto.

Empleo en pediatría: no se ha establecido la eficacia y seguridad en este grupo etario.

Pacientes de edad avanzada: en estudios clínicos se observó una disminución del clearance de pramipexol en pacientes de edad avanzada (véase Farmacocinética). A excepción del riesgo de

alucinaciones asociado al tratamiento con pramipexol, cuya incidencia fue superior en pacientes de edad avanzada, los estudios clínicos no revelaron diferencias significativas en la eficacia y seguridad entre pacientes de edad avanzada y jóvenes.

Embarazo: en estudios en ratas se observó inhibición de la implantación con dosis de 2,5 mg/kg/día (5,4 veces la dosis máxima en humanos). La administración de 1,5 mg/kg/día durante el período de organogénesis resultó en una alta incidencia de resorción completa. Estos hallazgos pueden ser debidos a las propiedades inhibitorias de la prolactina que posee pramipexol. La experimentación en conejos con dosis de hasta 10 mg/kg/día, no ha demostrado efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal. El crecimiento postnatal fue inhibido en crías de ratas tratadas con dosis $\geq$ 0,5 mg/kg/día durante el último período del embarazo y la lactancia.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, pramipexol debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos.

Lactancia: se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. Pramipexol puede inhibir la secreción láctea dado que ejerce una acción inhibitoria de la secreción de prolactina. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas serias en el lactante debidas a pramipexol, la decisión de discontinuar el tratamiento o la lactancia deberá ser tomada de acuerdo con la importancia que la droga posea para la madre.

Interacciones medicamentosas:

Levodopa/Carbidopa: la administración de levodopa/carbidopa en voluntarios sanos no modificó la farmacocinética de pramipexol. Pramipexol no alteró la extensión de la absorción (ABC) o la eliminación de levodopa/carbidopa, pero incrementó la C_{max} de levodopa en un 40% y disminuyó su T_{max} (de 2,5 a 0,5 horas).

Selegilina: en un estudio en voluntarios sanos, selegilina no alteró la farmacocinética de pramipexol.

Amantadina: un análisis farmacocinético poblacional sugiere que amantadina puede disminuir levemente el clearance oral de pramipexol.

Inhibidores de la secreción tubular renal: tras la administración concomitante de pramipexol y cimetidina, un inhibidor de la secreción tubular renal de bases orgánicas, se observaron incrementos del 50% y 40% en el ABC y la vida media de pramipexol, respectivamente. No se observaron cambios relevantes en la farmacocinética de pramipexol luego de la administración concomitante con probenecid, un inhibidor de la secreción tubular renal de ácidos orgánicos.

Drogas eliminadas por secreción renal: la administración concomitante de pramipexol y fármacos secretados por medio del sistema de transporte catiónico (como cimetidina, ranitidina, diltiazem, triamterene, quinidina, quinina y verapamilo) disminuyó el clearance de pramipexol en un 20%. En consecuencia, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes en busca de signos de sobreestimulación dopaminérgica (como disquinesia, agitación o alucinaciones), en especial en pacientes mayores de 65 años con EP avanzada. En tales casos, una reducción de la dosis es necesaria. No se observaron cambios de relevancia clínica en el

clearance de pramipexol durante la administración concomitante con drogas secretadas vía el sistema de transporte aniónico.

Inhibidores del CYP450: dado que pramipexol no es metabolizado de manera apreciable por enzimas del CYP450, no es de esperar que drogas inhibidoras del CYP450 afecten su eliminación. Pramipexol no inhibe el CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2E1 y 3A4. A concentraciones superiores a las alcanzadas luego de la administración de la dosis máxima recomendada de pramipexol, se observó inhibición del CYP2D6.

Drogas antagonistas de la dopamina: dado que pramipexol es un agonista dopaminérgico, es posible que fármacos que presenten una actividad antagonista de la dopamina tales como los neurolepticos (por ej. fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos) o metoclopramida, disminuyan su eficacia.

Sedantes / Alcohol: durante el tratamiento con pramipexol la administración de medicamentos sedantes o alcohol debe realizarse con precaución, debido al riesgo de efectos aditivos.

Anticolinérgicos: debido a que los anticolinérgicos son eliminados principalmente por vía metabólica, el riesgo de interacción es limitado. Debido a las características farmacocinéticas de pramipexol, no son de esperar interacciones farmacocinéticas con drogas que afectan la unión a proteínas plasmáticas o la eliminación por biotransformación.

REACCIONES ADVERSAS:

• **Enfermedad de Parkinson:**

Reacciones adversas más comúnmente reportadas: en estudios clínicos controlados en pacientes con EP tratados con pramipexol como monoterapia o tratamiento concomitante con levodopa, se reportaron con una incidencia $\geq$ 5% y superior a la de placebo las siguientes reacciones adversas: náusea, hipotensión (ortostática), disquinesia, síndrome extrapiramidal, insomnio, mareo, alucinaciones, injuria accidental, trastornos del sueño, confusión, constipación, astenia, somnolencia, distonía, marcha anormal, hipertonía, sequedad bucal, amnesia, frecuencia urinaria. **Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento:** en estudios clínicos controlados las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento afectaron al 12% de los pacientes con EP inicial tratados con pramipexol como monoterapia (vs. 11% del grupo placebo) y al 12% de los pacientes con EP avanzada tratados concomitantemente con pramipexol y levodopa (vs. 16% del grupo tratado con placebo + levodopa). Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento fueron:

Neurológicas: alucinaciones, mareo, somnolencia, síndrome extrapiramidal, cefalea, confusión, disquinesia.

Gastrointestinales: náusea.

Cardiovasculares: hipotensión postural.

Reacciones adversas dosis dependientes: se ha encontrado dependencia con la dosis para las siguientes reacciones adversas: hipotensión postural, náusea, constipación, somnolencia, amnesia. **Sueño súbito:** se ha reportado sueño súbito durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (véase ADVERTENCIAS).

A continuación se describen otras reacciones adversas emergen-

tes de estudios clínicos controlados, observadas con frecuencia $\geq$ 1% y superior a placebo:

Gastrointestinales: anorexia, disfagia.

Metabólicas y Nutricionales: edema periférico, disminución de peso, CPK incrementada.

Neurológicas/Psiquiátricas: hiperestesia, acatisia, trastornos del pensamiento, disminución de la libido, mioclonía, reacción paranoide, delirio.

Sensoriales: anomalías de la visión, trastornos de la acomodación, diplopia.

Urogenitales: impotencia, infección del tracto urinario, incontinencia urinaria.

Musculoesqueléticas: artritis, bursitis, miastenia.

Respiratorias: disnea, rinitis, neumonía.

Dermatológicas: trastornos cutáneos.

Otras: edema general, malestar, fiebre, dolor de pecho.

• **Síndrome de piernas inquietas:**

Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos controlados contra placebo:

Psiquiátricas: insomnio, trastornos del sueño, alucinaciones, confusión, trastornos de la libido.

Neurológicas: vértigo, somnolencia, cefalea, sueño súbito.

Gastrointestinales: náusea, constipación.

Otras: fatiga, edema periférico, aumento de peso.

Reportes postcomercialización: además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, desde la introducción de pramipexol en el mercado se han reportado los siguientes eventos adversos (que pueden no tener relación causal con la droga): comportamiento anormal, accidentes (incluyendo caídas), desmayo, fatiga, hipotensión, incremento del apetito, trastornos de la libido, juego patológico, síncope, incremento del peso.

SOBREDOSIFICACION:

No hay experiencia clínica en sobredosis masiva. Son de esperar síntomas inherentes a su farmacodinamia: náusea, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión arterial.

Tratamiento: se recomiendan medidas de soporte general (lavado gástrico, fluidos intravenosos, monitoreo electrocardiográfico). En caso de síntomas sugestivos de estimulación del SNC, se recomienda la administración de neurolepticos (fenotiazina, butirofenonas). No existe antídoto específico del pramipexol.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano (En Uruguay: CIAT – Tel.: 1722 y en Paraguay: Centro Paraguayo de Toxicología. Avda. Gral. Santos y F. R. Moreno, Tel.: 021 204 800).

PRESENTACION:

Nulipar 0,25:

Ecuador/ Rep. Dominicana/ Guatemala/ Uruguay: Envases con 30 comprimidos.

Paraguay: Envases con 20, 30, 40, 60 y 100 comprimidos.

 Comprimidos oblongos ranurados de color blanco, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda.

Nulipar 1:

Ecuador/ Rep. Dominicana/ Guatemala/ Uruguay: Envases con 30 comprimidos.

Paraguay: Envases con 20, 30, 40, 60 y 100 comprimidos.

 Comprimidos oblongos ranurados de color blanco, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda.

CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Baliarda S.A. Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Ecuador: Importado por Baliarda Ecuador S.A.

Nulipar 0,25: Reg. San. N° H6380813

Nulipar 1: Reg. San. N° H6390813

Rep. Dominicana: Distribuido por Distribuidora Dres. Mallén Guerra S.A.

Nulipar 0,25: Reg. Sant. N° 2013-0383

Nulipar 1: Reg. Sant. N° 2013-0310

Uruguay: Importador, Representante y Acondicionador exclusivo

Brandt Laboratorios del Uruguay S.A.

Blas Basualdo 3621, Montevideo.

Director Técnico. Marisol Fernández, Quím. Farm.

Nulipar 0,25: N° Reg. 42740

Nulipar 1: N° Reg. 42741

Guatemala: Importado por Droguería Americana S.A.

Nulipar 0,25: Reg. Sant. PF-54530-2017

Nulipar 1: Reg. Sant. PF-54531-2017

Paraguay: Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A.

Tacuarí N° 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay.

Tel.: 595 21 492032

Regente: Q.F. Andrea J. Paciello. Reg. Prof. 4.637

Venta autorizada por DINAVISIA

Nulipar 0,25: R.S. N° xxxxxxxxx

Nulipar 1: R.S. N° xxxxxxxxx

 **Baliarda S.A.**
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4209257
815901-06

Tamaño Abierto: 350 x 140 mm

Tamaño Doblado: 35 x 140 mm