



REACCIONES ADVERSAS

Durante la toma de pramipexol se pueden presentar los siguientes efectos adversos:
Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes:

Discinesia, somnolencia, mareo, náuseas.
Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:
Alucinaciones, confusión, fatiga, insomnio, edema periférico, cefalea, hipotensión, sueños anormales, constipación, alteración de la visión (incluyendo visión doble, borrosa y disminución de la agudeza visual), vómitos, pérdida de peso incluyendo disminución del apetito.
Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:
Paranoia, delirio, somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino, amnesia, hiperreflexia, aumento de peso, alteraciones del deseo sexual (p.ej. aumento o disminución de la libido). Erupción cutánea, picazón, desmayo, inquietud, disnea, hipo.
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.
Después de interrumpir o reducir el tratamiento con pramipexol: pueden producirse depresión, apatía, ansiedad, fatiga, sudoración o dolor (lo que se denomina síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina o SAAD).

Las reacciones adversas que fueron más frecuentes en las primeras etapas de la enfermedad fueron somnolencia y constipación y en etapas avanzadas de la enfermedad en combinación con el tratamiento a base de levodopa fueron discinesias y alucinaciones. Estos efectos adversos tendieron a desaparecer con la continuación de la terapia; la constipación y la discinesia tendieron a desaparecer.
La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con pramipexol comparada con el tratamiento placebo no se vio incrementada. De cualquier manera, en algunos pacientes la hipotensión puede suceder al inicio del tratamiento especialmente si la dosis de pramipexol es incrementada muy rápidamente.
Pacientes en tratamiento con pramipexol han reportado sueño súbito durante las actividades de la vida diaria incluyendo la operación de vehículos motorizados lo cual en algunas ocasiones resulta en accidentes. Algunos de ellos no reportaron algún signo de alerta como la somnolencia la cual es común que suceda en pacientes recibiendo pramipexol en tabletas a dosis cercanas a los 1,5 mg al día de acuerdo a la fisiología del sueño siempre procede éste. No existe una relación clara en relación al tiempo de tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otra medicación con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos existió información disponible no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la terminación de la terapia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia clínica con la sobredosificación, sin embargo, debido a las características del medicamento pueden llegar a ocurrir náuseas, vómitos, hiperreflexia, agitación e hipertensión arterial. No existe un antagonista específico de los agonistas dopaminérgicos. Se recomienda lavado gástrico, administración intravenosa de líquidos y monitoreo electrocardiográfico. En caso de manifestarse signos de estimulación del sistema nervioso central se pueden emplear neurolepticos. No parece ser de utilidad la hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160. Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.
Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 30, 60 y 100 comprimidos.

Fecha de última revisión: abril de 2019.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente entre 15 y 30°C. Proteger de la luz y la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 54.782.
Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

E: 4125-01 / 04463 / A.C.: 10/2020



4

NOXOPRAN®

PRAMIPEXOL



COMPRIMIDOS

Industria Argentina - Venta Bajo Receta

FÓRMULAS

NOXOPRAN 0,25

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,250 mg. Excipientes: Manitol 50,56 mg, Povidona K-30 9,6 mg, Almidón pregelatinizado 35,2 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,8 mg, Fosfato tricálcico 39,27 mg, Crospovidona 22,4 mg, Estearato de magnesio 1,92 mg.

NOXOPRAN 1

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1,000 mg. Excipientes: Manitol 50,56 mg, Povidona K-30 9,6 mg, Almidón pregelatinizado 35,2 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,8 mg, Fosfato tricálcico 39,27 mg, Crospovidona 22,4 mg, Estearato de magnesio 1,92 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiparkinsoniano, agonista dopaminérgico D2 no ergotínico. Código ATC: N04BC05

INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Puede ser empleado como tratamiento único o asociado a levodopa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Pramipexol es agonista de la dopamina con elevada afinidad y especificidad a la subfamilia D2 de receptores y sobre todo con los receptores D3.

Controla las deficiencias motoras de la enfermedad de Parkinson mediante estimulación de los receptores de la dopamina en el cuerpo estriado. Pramipexol protege a las neuronas dopaminérgicas contra la degeneración consecutiva a isquemia o a neurotoxicidad provocada por metanfetaminas. Los estudios in vitro demostraron que pramipexol protege a las neuronas de la neurotoxicidad por la levodopa.

FARMACOCINÉTICA

Después de su administración oral pramipexol se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad absoluta es mayor al 90% obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-3 horas. El rango de absorción del medicamento disminuye con los alimentos, pero no ocurre así con su distribución en el organismo. Pramipexol tiene una cinética lineal y variaciones plasmáticas relativamente pequeñas entre los pacientes. Su unión con las proteínas plasmáticas es muy baja (<20%) y su volumen de distribución es extenso (400 l). Pramipexol se metaboliza mínimamente en los humanos. La vía principal de eliminación es la renal. Aproximadamente el 90% de una dosis de pramipexol radiomarcado con C14 se elimina por vía renal (el 80% lo hace en forma inalterada) mientras que solo el 2% se elimina en las heces. El aclaramiento total de pramipexol es de aproximadamente 500 ml/min. siendo el aclaramiento renal de aproximadamente 400 ml/min.

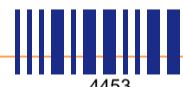
La vida media de eliminación (t1/2) varía desde 8 horas en adultos jóvenes hasta 12 horas en los sujetos de la tercera edad.

Precauciones especiales: la terapia con pramipexol se inicia con dosis subterapéuticas y gradualmente se incrementa de acuerdo con la tolerancia del paciente, hasta alcanzar un efecto terapéutico óptimo. No es necesario un ajuste especial de la dosis inicial en función del sexo o la edad, pero la insuficiencia renal puede ser la causa de una marcada disminución de la eliminación.

Sexo: la eliminación del pramipexol en las mujeres es un 30% inferior que, en los hombres, aunque esa diferencia sería causada por la diferencia en el peso corporal.

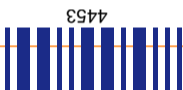
Edad: se observa una disminución en la eliminación del pramipexol en personas de 65 años o mayores, del orden de 25% a 30% en comparación con la eliminación de personas menores de 40 años. Esto se debe a una reducción en la función renal normal causada por el envejecimiento.

Insuficiencia renal: el Cl de pramipexol fue 75% menor en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl creatinina aproximadamente 20ml/min) y aproximadamente 60% menor en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl creatinina aproximadamente 40 ml/min) comparado con voluntarios sanos. Una menor dosis inicial y mantenimiento es recomendada en estos pacientes. En pacientes de un grado de insuficiencia renal variable, el Cl de pramipexol se corresponde con el de Creatinina. Por lo tanto, el Cl de creatinina puede ser usado para predecir el aumento o la disminución del Cl de pramipexol. El Cl de pramipexol es muy bajo en pacientes con diálisis, una despreciable cantidad de pramipexol es eliminada por diálisis. Se debe tener cuidado al administrar pramipexol a pacientes con enfermedad renal.



4453

1



Pacientes con enfermedad de Parkinson: se observa una disminución en la eliminación renal de pramipexol de hasta un 30% debido a una reducción en la función renal como consecuencia de la misma enfermedad. Insuficiencia hepática: no ha sido evaluada su influencia sobre pacientes tratados con pramipexol, debido a que este se elimina por orina como droga sin metabolizar.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben tomarse con agua preferentemente en horarios alejados de las comidas.
Tratamiento inicial: la dosis debe aumentarse gradualmente comenzando con 0,375 mg/día fraccionada con tres tomas, cada 8 horas, incrementándose en lo sucesivo cada 5-7 días en caso de que los pacientes no sufran de reacciones secundarias intolerables. La dosis deberá ajustarse hasta lograr un efecto terapéutico máximo.

En caso de que sea necesario incrementar la dosis últimamente citada ésta deberá aumentarse administrando 0,75 mg adicionales en intervalos semanales hasta llegar a una dosis máxima de 4,5 mg al día.

Tratamiento de mantenimiento: la dosis individual deberá encontrarse en el rango de 0,375 a 4,5 mg al día. En estudios realizados en pacientes con Parkinson en estadia inicial o avanzada se logró la efectividad terapéutica con dosis diarias de 1,5 mg.

Lo anterior no excluye la posibilidad de que en casos especiales se requiera de dosis mayores para lograr un beneficio adicional.

Esto ocurre particularmente en estadios avanzados cuando se pretenda disminuir la dosis de la Levodopa.

Discontinuación del tratamiento: el pramipexol debe ser paulatinamente retirado en el transcurso de varios días.

Dosis en pacientes bajo tratamiento concomitante con Levodopa: se recomienda que la dosis de Levodopa disminuya tanto al irse ajustando la dosis de pramipexol como durante el tratamiento de sostén a fin de evitar una estimulación dopaminérgica exagerada.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: los pacientes con depuración de creatinina mayor a 50 ml/min no requieren ajustes de la dosis.

Se recomienda la siguiente dosis del tratamiento.
En pacientes con depuración de creatinina de 20 ml/min deberá administrarse sólo 1 dosis de 0,125 mg al día. Si la función renal disminuye durante el tratamiento de mantenimiento se deberá disminuir la dosis del medicamento en la misma proporción porcentual de disminución de la depuración de creatinina por ejemplo si la depuración disminuye 30% la dosis del medicamento se disminuirá en la misma proporción (30%). No será necesario ajustar la dosificación en sujetos con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al pramipexol o a cualquier componente de la formulación. Embarazo y Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sueño súbito: se ha reportado sueño súbito durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria con o sin la presencia de signos premonitorios (por ej. somnolencia excesiva). Algunos de estos eventos se han reportado hasta 1 año después de iniciado el tratamiento. Si esto ocurre, debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol o la suspensión del tratamiento.

Alucinaciones: Se sabe que las alucinaciones son un efecto colateral del tratamiento con los agonistas dopaminérgicos y levodopa. En estudios clínicos, se reportó alucinaciones en el 9% de los pacientes con EP inicial tratados con pramipexol como monoterapia y en el 16,5% de los pacientes con EP avanzada tratados concomitantemente con pramipexol y levodopa. 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 pre-marketing de pramipexol en SPL.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y/o usar maquinarias:
Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de que se presenten, durante el tratamiento con pramipexol, alucinaciones que afectan la capacidad de conducir vehículos. Dado que frecuentemente se ha reportado somnolencia en asociación con el tratamiento con pramipexol, especialmente en pacientes tratados con dosis > 1,5 mg/día, los pacientes deberán ser advertidos acerca de la posibilidad de presentar dicho secundarismo y deberá abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco. Asimismo, deberán ser interrogados acerca de los factores que puedan incrementar el riesgo, tales como tratamientos concomitantes con drogas sedantes o con drogas que incrementan la concentración plasmática de pramipexol (ej. cimetidina) o la presencia de trastornos del sueño. En caso de somnolencia diurna significativa o episodios de sueño súbito durante la realización de actividades que requieran participación activa (ej. conversar, comer, etc.), deberá considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar con el tratamiento por lo que deberán abstenerse de realizar tareas que requieran completa alerta mental (ej. conducir automóviles o realizar actividades potencialmente peligrosas). Si bien la reducción de la dosis reduce el grado de somnolencia, no se ha establecido fehacientemente que la disminución de la dosis evite la ocurrencia de episodios de sueño súbito durante el desarrollo de las actividades diarias.

2

Abuso y dependencia

El pramipexol no es una sustancia controlada. No se han efectuado, en animales, estudios inherentes a la potencialidad de producir abuso, tolerancia o dependencia física. En los ensayos experimentales efectuados en ratas, para determinar dependencia, el pramipexol ha mostrado poco o ningún efecto.

Trastornos del control de 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.

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

Hipotensión sintomática: los agonistas dopaminérgicos pueden alterar la regulación de la presión arterial, produciendo hipotensión ortostática o postural, especialmente durante el período de titulación de la dosis. En consecuencia, se recomienda precaución durante la administración de pacientes con enfermedad cardiovascular conocida y un cuidadoso monitoreo de los pacientes en busca de signos y síntomas de hipotensión ortostática.

Rabdomiólisis: se reportó rabdomiólisis 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.

Hiperreflexia 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 neuroleptico maligno (SNM) caracterizado por hiperreflexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Durante el estudio pre-marketing no se ha 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.

Interacciones medicamentosas y de otro género

Los medicamentos que inhiben la excreción tubular renal de medicamentos básicos (catiónicos) como la cimetidina o que son eliminados por secreción tubular pueden interferir con el pramipexol ocasionando una disminución de la eliminación que cualquiera de éstos. En caso de administrarse concomitantemente este tipo de medicamentos (inclusive amantadina) con pramipexol debe ponerse atención a la aparición de signos de sobrestimulación dopaminérgica como discinesias agitación o alucinaciones.

En estos casos será necesario disminuir la dosis de pramipexol.

La selegelina y la levodopa no modifican las características farmacocinéticas de pramipexol en tanto que éste no altera la absorción y la eliminación de levodopa. No se ha estudiado la interacción con anticolinérgicos ni con amantadina, aunque es posible que ocurra una interacción con ésta debido a que éstos se eliminan por vía renal.

Cuando se administra conjuntamente con levodopa se recomienda disminuir la dosis de ésta al incrementar la de pramipexol.

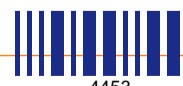
Deben tomarse ciertas precauciones en pacientes que se encuentran ingiriendo medicación sedante o alcohol en combinación con pramipexol por los efectos agregados posibles y cuando se agreguen medicamentos que incrementen los niveles plasmáticos de pramipexol (por ejemplo: cimetidina).

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: no se han reportado hasta la fecha.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se han estudiado los efectos sobre el embarazo y la lactancia; deberá usarse en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el producto. Debido a que el medicamento puede inhibir la secreción de prolactina, pramipexol no debe ser administrado durante la lactancia.

No se han llevado a cabo estudios sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos o indirectos sobre la fertilidad masculina.



4453

3