

# Nulipar LP

## 0,375/0,75/1,5/3

Pramipexol diclorhidrato  
monohidrato

0,375/0,75/1,5/3 mg



Baliarda

Expendio bajo receta

Industria Argentina

**Comprimidos de liberación prolongada**

### FORMULA:

**Nulipar LP 0,375:**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,375 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, Methocell K100 M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

**Nulipar LP 0,75:**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0,75 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, Methocell K100 M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

**Nulipar LP 1,5:**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1,50 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, Methocell K100 M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

**Nulipar LP 3:**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato 3,00 mg.

Excipientes: almidón pregelatinizado, Methocell K100 M, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, óxido férrico pardo, c.s.p. 1 comprimido.

### ACCION TERAPEUTICA:

Antiparkinsoniano.

### INDICACIONES:

Tratamiento de los signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson idiopática, como monoterapia o en asociación con levodopa.

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

#### PROPIEDADES:

##### ACCION FARMACOLOGICA

Pramipexol es agonista dopaminérgico no ergolínic, con alta especificidad relativa *in vitro* y actividad intrínseca completa por los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D<sub>2</sub>). Posee una afinidad preferente por los receptores D<sub>3</sub>.

Pramipexol atenúa los déficits motores parkinsonianos por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Estudios electrofisiológicos en animales han demostrado que pramipexol influencia la frecuencia de descarga neuronal en el cuerpo estriado mediante la activación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado y la sustancia negra. En voluntarios tratados con pramipexol, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la concentración de prolactina. En un estudio clínico con voluntarios sanos, se tituló cada 3 días (más rápido que lo recomendado) la dosis de pramipexol comprimidos de liberación prolongada hasta 4,5 mg/día, observándose un aumento en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. Estos efectos no fueron reportados en estudios semejantes con pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP).

La eficacia de pramipexol en formulación de liberación prolongada ha sido demostrada en estudios clínicos doble ciego, placebo controlados, de 18 semanas de duración en 539 pacientes con EP inicial, así como en 517 pacientes con EP avanzada, tratados concomitantemente con levodopa. En dichos estudios, los pacientes tratados con pramipexol presentaron mejorías estadísticamente significativas en las puntuaciones de la escala unificada para la valoración de la EP (UPDRS parte II y III) y en los criterios de valoración secundarios, en comparación con placebo. En pacientes con EP inicial que continuaron el tratamiento por 33 semanas, la eficacia se mantuvo.

La tolerabilidad del tratamiento al cambiar de la formulación de liberación inmediata a la formulación de liberación prolongada en la misma dosis diaria, ha sido evaluada en un estudio clínico doble ciego en 103 pacientes con EP inicial. La eficacia se mantuvo en 87 de los pacientes, en donde un 82,8% no cambiaron su dosis mientras que un 13,8% la incrementó y un 3,4% disminuyó la dosis. Se reportó un solo caso de reacción adversa que condujo a la discontinuación del tratamiento.

##### FARMACOCINETICA:

**Absorción:** luego de la administración oral, pramipexol se absorbe rápida y completamente. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90%. La C<sub>max</sub> se alcanza, en promedio, luego de las 6 horas de la toma. La administración de pramipexol con alimentos con alto contenido en grasas no modifica la biodisponibilidad de pramipexol, pero produce un incremento en la C<sub>max</sub> del 24% y del 20% luego de la administración de dosis únicas y repetidas, respectivamente, y retrasar el t<sub>max</sub>

aproximadamente 2 horas. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 5 días posteriores al inicio de tratamiento.

**Distribución:** pramipexol se distribuye extensamente en el organismo. El volumen de distribución es de alrededor de 500 litros. La unión a proteínas plasmáticas es de 15%.

**Metabolismo y Excreción:** pramipexol es metabolizado sólo en una pequeña proporción. La vida media de eliminación terminal varía de 8 horas en jóvenes a 12 horas en pacientes de edad avanzada. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación. El 90% de la dosis es recuperada en la orina, principalmente como droga sin metabolizar. El clearance renal, de aproximadamente 400 ml/min, es aproximadamente 3 veces superior a la velocidad de filtrado glomerular, lo cual sugiere que pramipexol sufre secreción tubular, probablemente por un sistema de transporte catiónico orgánico.

##### Poblaciones especiales:

**Género:** en mujeres el clearance de pramipexol es aproximadamente un 30% inferior que el de los hombres, esta diferencia probablemente se relacione con el peso corporal.

**Pacientes de edad avanzada:** en pacientes >65 años, el clearance de pramipexol es aproximadamente un 30% inferior y la vida media es aproximadamente un 40% más prolongada que la de los jóvenes. Estas diferencias probablemente se relacionan con la disminución de la función renal generalmente observada en este grupo etario.

**Pacientes con EP:** en dichos pacientes se observó una disminución del 30% en el clearance de pramipexol, en comparación con voluntarios de edad avanzada. Esta disminución se debe a la disminución de la función renal observada en este grupo de pacientes, la cual se relaciona con el deterioro del estado general de la salud. La farmacocinética de pramipexol fue comparable entre pacientes con EP inicial y avanzada.

**Insuficiencia hepática:** los efectos de la disfunción hepática en la farmacocinética de pramipexol se desconocen; no obstante, dado que pramipexol es principalmente eliminado por vía renal, no es de esperar un efecto significativo en la eliminación de pramipexol en pacientes con insuficiencia hepática.

**Insuficiencia renal:** el clearance de pramipexol de liberación inmediata disminuyó aproximadamente un 60% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y aproximadamente un 75% en pacientes con insuficiencia renal severa, en comparación con voluntarios sanos.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

#### Enfermedad de Parkinson:

El producto debe administrarse en un régimen de una toma diaria. La dosis óptima diaria debe adecuarse a cada paciente

mediante una titulación cuidadosa.

*Tratamiento inicial:*

La dosis inicial recomendada es de 0,375 mg/día. Esta dosis podrá aumentarse gradualmente a intervalos no menores de 5-7 días, hasta alcanzar el efecto terapéutico máximo con un mínimo de reacciones adversas.

*Esquema posológico sugerido:*

| Semana | Dosis diaria total |
|--------|--------------------|
| 1      | 0,375 mg/día       |
| 2      | 0,75 mg/día        |
| 3      | 1,5 mg/día         |

Si se requiere un aumento posterior, la dosis diaria deberá incrementarse de a 0,75 mg/semana hasta un máximo de 4,5 mg/día. Con dosis superiores a 1,5 mg/día, puede haber un incremento en la incidencia de somnolencia (véase REACCIONES ADVERSAS).

Los pacientes tratados con la formulación de liberación inmediata de pramipexol pueden cambiar a la formulación de liberación prolongada. La dosis inicial de la formulación de liberación prolongada deberá coincidir con la dosis diaria total de la formulación de liberación inmediata. Posteriormente, la dosis podrá ser ajustada en función de la respuesta terapéutica.

*Tratamiento de mantenimiento:* la dosis individual de pramipexol debe estar en un rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg/día. No obstante, en estudios clínicos se ha observado eficacia en el período de titulación de la dosis a partir de una dosis diaria de 1,5 mg. Esto no excluye que ciertos pacientes puedan beneficiarse con una posología más elevada (como pacientes con enfermedad avanzada en los que se intenta reducir la dosis de levodopa).

*Dosis omitida:* en caso de olvido de la toma de una dosis de pramipexol de liberación prolongada, la misma se debe tomar dentro de las 12 horas de la hora programada. Trascurridas más de 12 horas, debe omitirse la dosis perdida y debe tomarse la próxima dosis al día siguiente a la hora programada regularmente.

*Tratamiento concomitante con levodopa:* durante el tratamiento concomitante con levodopa, se deberá considerar una reducción de la dosis de levodopa a fin de evitar una estimulación dopaminérgica excesiva. En base a un estudio clínico controlado en pacientes con EP avanzada, puede considerarse una reducción  $\geq 25\%$  de la dosis de levodopa, con respecto a la dosis inicial.

*Discontinuación del tratamiento:* la discontinuación del tratamiento debe realizarse gradualmente, en un lapso mínimo de una semana.

*Poblaciones especiales:*

*Insuficiencia renal:* en pacientes con insuficiencia renal leve

(clearance de creatinina  $>50$  ml/min) no se requiere un ajuste de la posología.

La administración de pramipexol de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina  $<30$  ml/min) no ha sido estudiada. En estos pacientes se debe considerar el uso de la formulación de liberación inmediata.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min), la dosis inicial de pramipexol es de 0,375 mg diarios. Si se requiere un aumento de la dosis, se debe evaluar cuidadosamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad del paciente. La dosis diaria deberá incrementarse de a 0,75 mg/semana hasta un máximo de 2,25 mg/día.

Si durante el tratamiento de mantenimiento la función renal disminuye, la dosis diaria de pramipexol deberá reducirse en la misma proporción en que disminuye el clearance de creatinina. Por ejemplo, si el clearance de creatinina disminuye un 30%, la dosis diaria de pramipexol deberá reducirse en un 30%.

*Insuficiencia hepática:* no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

*Modo de administración:*

Los comprimidos deben administrarse una vez al día, a la misma hora, con o fuera de las comidas. Deben ingerirse enteros sin masticar, partir o triturar.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

**ADVERTENCIAS:**

*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 (como somnolencia excesiva). Algunos de estos eventos se han reportado hasta un año después de iniciado el tratamiento.

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 deberán 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 pueden incrementar el riesgo, tales como tratamientos concomitantes con drogas sedantes o con drogas que incrementan la concentración plasmática de pramipexol (como 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 (como 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 (como conducir automóviles, 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.

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

**Alucinaciones:** las alucinaciones (especialmente visuales) son efectos secundarios conocidos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa.

En un estudio clínico, controlado con placebo, se reportaron alucinaciones en el 6% de los pacientes tratados con pramipexol de liberación prolongada comparados con el 2% del grupo placebo. El 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento.

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 comparación con pacientes de menos edad.

## 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 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 (como juego patológico, hipersexualidad, 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 símil síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica. Durante el estudio de precomercialización no se han informado casos asociados al tratamiento con pramipexol.

**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.

**Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia renal:** véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

**Pacientes pediátricos:** no se han 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 reacciones adversas sobre el desarrollo embrionario. 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, se recomienda precaución durante la administración del producto.

## Interacciones medicamentosas:

**Levodopa/carbidopa:** la administración de levodopa/carbidopa en voluntarios sanos no modificó la farmacocinética de prami-

peoxol. 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, triamtereno, quinidina, quinina, 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, 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 inhibitorias del CYP450 afecten su eliminación. Pramipexol no inhibe el CYP1A2, 2C9, 2C19, 2E1 ni 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 neurolépticos (como fenotiazinas, butirofenonas, 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 inicial:*

*Reacciones adversas más comúnmente reportadas:* en estudios clínicos controlados en pacientes con EP inicial tratados con pramipexol de liberación prolongada como monoterapia, se reportaron con una incidencia  $\geq 5\%$  y superior a la de placebo las siguientes reacciones adversas: somnolencia, náuseas, constipación, mareo, fatiga, alucinaciones, sequedad bucal, espasticidad muscular, edema periférico.

La discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue de 11% (vs. 4% del grupo placebo), siendo náuseas la reacción adversa más frecuente (2%).

#### *Enfermedad de Parkinson avanzada:*

*Reacciones adversas más comúnmente reportadas:* en estudios clínicos controlados en pacientes con EP avanzada tratados concomitantemente con pramipexol de liberación prolongada y levodopa, se reportaron con una incidencia  $\geq 5\%$  y superior a la de placebo las siguientes reacciones adversas: disquinesia, náuseas, constipación, alucinaciones, cefalea y anorexia.

La discontinuación del tratamiento por reacciones adversas fue de 5% (vs. 4% del grupo placebo), siendo náuseas (1%) y alucinaciones (1%) las reacciones adversas más frecuentes.

### SOBREDOSIFICACION:

No hay experiencia clínica en sobredosis masiva. Son de esperar síntomas inherentes a su farmacodinamia: náuseas, 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 de pramipexol. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:*

(011) 4962-2247/4962-6666.

*Hospital Posadas:*

(011) 4654-6648/4658-7777.



### PRESENTACION:

#### *Nulipar LP 0,375:*

Envases conteniendo 10 comprimidos de liberación prolongada.



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

#### *Nulipar LP 0,75:*

Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada.



Comprimidos oblongos biconvexos, color amarillo, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda.

#### *Nulipar LP 1,5:*

Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada.



Comprimidos oblongos biconvexos, color rosa, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda.

#### *Nulipar LP 3:*

Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada.



Comprimidos oblongos biconvexos, color pardo claro, codificados en una cara con isotipo de identificación Baliarda.

### CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.689

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Marzo 2012



**Baliarda S.A.**

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4209591