

PROYECTO DE PROSPECTO

KINSON[®] XR
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO
MONOHIDRATO 0,375 mg; 0,75 mg y 1,50 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada de KINSON[®] XR 0,375 mg contiene:

Pramipexol Diclorhidrato Monohidrato 0,375 mg ⁽¹⁾

Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 112,50 mg; carbopol 10,00 mg; almidón de maíz 123,375 mg; dióxido de silicio 2,50 mg y estearato de magnesio 1,25 mg.

⁽¹⁾ 0,375 mg de Pramipexol diclorhidrato monohidrato equivale a 0,26 mg de Pramipexol

Cada comprimido de liberación prolongada de KINSON[®] XR 0,75 mg contiene:

Pramipexol Diclorhidrato Monohidrato 0,75 mg ⁽²⁾

Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 148,50 mg; carbopol 13,20 mg; almidón de maíz 162,60 mg; dióxido de silicio 3,30 mg y estearato de magnesio 1,65 mg.

⁽²⁾ 0,75 mg de Pramipexol diclorhidrato monohidrato equivale a 0,52 mg de Pramipexol

Cada comprimido de liberación prolongada de KINSON[®] XR 1,50 mg contiene:

Pramipexol Diclorhidrato Monohidrato 1,50 mg ⁽³⁾

Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa 157,50 mg; carbopol 14,00 mg; almidón de maíz 171,75 mg; dióxido de silicio 3,50 mg y estearato de magnesio 1,75 mg.

⁽³⁾ 1,50 mg de Pramipexol diclorhidrato monohidrato equivale a 1,05 mg de Pramipexol

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiparkinsoniano.

Código ATC: N04BC05

INDICACIONES

Pramipexol es un agonista de la dopamina no ergótico indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Este medicamento está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Puede ser empleado como único tratamiento o puede darse en combinación con levodopa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergótico con una alta especificidad relativa *in vitro* y una actividad intrínseca completa sobre la subfamilia D2 de receptores de dopamina, con mayor afinidad de unión a los subtipos de receptores D3 que a los D2 o D4.

El mecanismo preciso de acción de pramipexol para el tratamiento para la enfermedad de Parkinson es desconocido, aunque se cree que está relacionado con su capacidad de estimular los receptores de dopamina en el cuerpo estriado. Esta conclusión es apoyada por estudios electrofisiológicos en animales que han demostrado que el pramipexol influye sobre las tasas de disparo neuronal estriatal a través de la activación de los receptores de dopamina en el cuerpo estriado y en la sustancia negra, el sitio de las neuronas que envía proyecciones al cuerpo estriado. La relevancia de la unión con los receptores D3 en la enfermedad de Parkinson es desconocida.

Farmacodinamia

Este medicamento alivia las disfunciones motoras del parkinsoniano por medio de la estimulación de los receptores de dopamina en el cuerpo estriado. Estudios en animales demostraron que el pramipexol inhibe la síntesis, la liberación y el turnover de la dopamina. El pramipexol protege a las hormonas dopaminérgicas de la degeneración debida a la isquemia o a la neurotoxicidad inducida por metanfetamina.

Estudios *in vitro* demostraron que el pramipexol protege a las hormonas de la neurotoxicidad de la levodopa. Se observó disminución de dosis dependiente de la concentración sérica de prolactina en humanos.

Farmacocinética

Absorción:

Luego de la administración oral, la absorción de pramipexol es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta de pramipexol es mayor que el 90%, lo que indica que es bien absorbido y que el metabolismo pre-sistémico es bajo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron alrededor de las 6 horas. Generalmente, los alimentos no afectan la biodisponibilidad del pramipexol. Ocurre un ligero aumento de alrededor de 20% en la concentración máxima en la concentración máxima y un retraso de alrededor de 2 horas en el tiempo para alcanzar la concentración máxima después de una comida rica en grasas, que no se consideran clínicamente relevantes.

El pramipexol presenta cinética lineal y una variabilidad inter-individual relativamente pequeña de los niveles en el plasma, independientemente de la forma farmacéutica.

Distribución

El pramipexol se distribuye ampliamente, con un volumen de distribución de aproximadamente 500 l (coeficiente de variación [CV] = 20%). Se une en un 15% a las proteínas plasmáticas. El pramipexol se distribuye en las células rojas de la sangre en una relación de eritrocitos a plasma de aproximadamente 2.

Metabolismo

El pramipexol se metaboliza de forma no significativa (<10%). Ningún metabolito activo específico ha sido identificado en el plasma o en la orina humana.

Eliminación

La excreción urinaria es la principal vía de eliminación de pramipexol. El 90% de una dosis de pramipexol se recuperó en orina casi todo como droga inalterada. El aclaramiento renal del pramipexol es aproximadamente de 400 ml / min (CV = 25%), aproximadamente tres veces más alto que la tasa de filtración glomerular. Por lo tanto, el pramipexol se secreta por los túbulos renales, probablemente por el sistema de transporte catión orgánico.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Debido a que el tratamiento se inicia con una dosis baja y gradualmente se aumenta según la tolerabilidad clínica hasta obtener un efecto terapéutico óptimo, no es necesario el ajuste de la dosis inicial en base al género, peso, raza o edad. Sin embargo, la insuficiencia renal provoca una gran disminución en la capacidad de eliminar el pramipexol, por eso será necesario un ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal moderado a severo.

Género

El aclaramiento de pramipexol es aproximadamente un 30% menor en las mujeres que en los hombres, pero esta diferencia puede explicarse por las diferencias en el peso corporal. No hay diferencia en la vida media en plasma entre hombres y mujeres.

Edad

El aclaramiento de pramipexol se reduce en aproximadamente un 30% en los individuos de edad avanzada (mayores de 65 años) en comparación con voluntarios sanos más jóvenes, (de menos de 40 años). Esta diferencia es probablemente debida a la reducción de la función renal con la edad, ya que el aclaramiento de pramipexol se correlaciona con la función renal medida por el aclaramiento de creatinina.

La seguridad y eficacia de pramipexol en pacientes pediátricos no han sido evaluadas.

Raza

No se han identificado diferencias raciales en el metabolismo y la eliminación.

Insuficiencia hepática

La influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del pramipexol no ha sido evaluada. Debido a que aproximadamente el 90% de la dosis recuperada se excreta en la orina como fármaco inalterado, no se espera que la insuficiencia hepática tenga un efecto significativo sobre la eliminación de pramipexol.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de pramipexol de liberación inmediata fue aproximadamente 75% menor en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de aproximadamente 20 ml / min) y un 60% menor en los pacientes con insuficiencia moderada (aclaramiento de creatinina de aproximadamente 40 ml / min) en comparación con los voluntarios sanos. En pacientes con diferentes grados de deterioro renal, el aclaramiento de pramipexol se correlaciona bien con el aclaramiento de creatinina, por lo tanto, se puede utilizar el aclaramiento de creatinina como un parámetro de predicción del grado de disminución en el aclaramiento de pramipexol.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

KINSON® XR se toma por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Deben tragarse enteros y no deben masticarse, triturarse o dividirse.

Si se ha producido una interrupción significativa en el tratamiento con comprimidos de **KINSON® XR** puede ser necesaria una re-titulación de la terapia.

Dosificación para la enfermedad de Parkinson

La dosis inicial es de 0,375 mg administrados una vez al día. Basándose en la eficacia y tolerabilidad, las dosis pueden aumentarse gradualmente, con una frecuencia no mayor que 5 a 7 días, primero a 0,75 mg por día y luego en incrementos de 0,75 mg hasta una dosis máxima recomendada de 4,5 mg por día.

Las dosis superiores a 4,5 mg / día no se han estudiado en ensayos clínicos. Se deberá evaluar la respuesta terapéutica de los pacientes y su tolerancia en un intervalo mínimo de 5 días después de cada incremento de dosis.

La dosis de **KINSON® XR** puede disminuirse a una tasa de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0,75 mg. A partir de entonces, la dosis puede ser reducida a 0,375 mg por día.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml / min), **KINSON® XR** comprimidos de liberación prolongada se deben tomar inicialmente cada dos días. Se debe tener precaución y evaluar cuidadosamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de pasar a la administración diaria después de una semana y antes de cualquier aumento adicional en incrementos de 0,375 mg hasta un máximo de 2,25 mg por día. El ajuste de la dosis debe producirse con una frecuencia no menor a una semana.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml / min) o en pacientes hemodializados y no se recomienda el uso para esos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Quedarse dormido durante las actividades de la vida diaria y somnolencia.

Los pacientes tratados con pramipexol han notificado quedarse dormidos durante las actividades de su vida diaria, incluso durante la conducción de vehículos motorizados, lo que a veces dio lugar a accidentes. Aunque muchos de estos pacientes notificaron somnolencia, mientras utilizaban comprimidos de pramipexol, algunos percibieron que no tuvieron señales de advertencia, tales como adormecimiento previo, y creen haber estado alerta inmediatamente antes del evento (ataque de sueño). Se informó que algunos de estos eventos ocurrieron hasta un año después del inicio del tratamiento. En ensayos clínicos controlados con placebo, relacionados con la enfermedad de Parkinson, se informó la aparición repentina de sueño o de ataques de sueño. Se ha informado que el quedarse dormido mientras participan de actividades de la vida diaria, por lo general se produce con sensación de somnolencia previa, aunque tales síntomas pueden no estar presentes. Por esta razón, los médicos deben reevaluar a los pacientes con adormecimiento o somnolencia, sobre todo porque algunos de los eventos pueden producirse mucho después del inicio del tratamiento. Los médicos también deben ser conscientes de que los pacientes pueden no reconocer estas sensaciones hasta que se los cuestiona directamente acerca de las mismas durante actividades específicas.

Antes de iniciar el tratamiento con **KINSON® XR** se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de sufrir somnolencia y, específicamente, preguntar acerca de aquellos factores que pueden aumentar su riesgo, tales como el uso concomitante de medicamentos sedantes o alcohol, la presencia de trastornos del sueño y el uso de medicamentos concomitantes que aumentan los niveles plasmáticos de pramipexol (por ejemplo, cimetidina). Si un paciente comienza a tener somnolencia diurna significativa o episodios de quedarse dormido durante actividades que requieren su participación activa (por ejemplo, conversar, comer, etc.), los comprimidos de liberación prolongada de **KINSON® XR** deben, por lo general, discontinuarse. Si la decisión es continuar con el tratamiento, aconsejar a los pacientes a no conducir vehículos y a evitar otras actividades potencialmente peligrosas que pudieran generar un daño si desarrollaran somnolencia. Aunque la reducción de dosis reduce el grado de somnolencia, no hay información suficiente para establecer que la reducción de dosis eliminará los episodios de dormirse en el ejercicio de las actividades de la vida diaria.

Hipotensión ortostática sintomática

Los agonistas de la dopamina, en los estudios clínicos y en la experiencia clínica, parecen deteriorar la regulación sistémica de la presión sanguínea, con la consiguiente hipotensión ortostática, especialmente durante los aumentos de dosis. Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson parecen tener deteriorada la capacidad para responder a un desafío ortostático. Por estas razones, los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo **KINSON® XR**, requieren un cuidadoso monitoreo de los signos y síntomas de hipotensión ortostática, especialmente durante el incremento de dosis y deben ser informados sobre este riesgo.

Control de impulsos / conductas compulsivas

Los informes de casos y los resultados de los estudios transversales sugieren que los pacientes pueden experimentar intensos impulsos por las apuestas, aumento de los impulsos sexuales, impulsos intensos para gastar dinero, atracones de comida y / u otros impulsos, e incapacidad para controlar estos impulsos mientras toman uno o más de los medicamentos que aumentan el tono dopaminérgico central, incluyendo **KINSON® XR**, y que se utilizan generalmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En algunos de los casos, aunque no en todos, se notificó que estos impulsos se detuvieron cuando la dosis se redujo o la medicación se suspendió. Dado que los pacientes pueden no reconocer estos comportamientos como anormales, es importante que los prescriptores pidan específicamente a los pacientes o a sus cuidadores que presten atención al desarrollo de impulsos nuevos o mayores hacia los juegos de azar, sexuales, a la aparición de gastos incontrolados o de otros impulsos mientras reciben tratamiento con **KINSON® XR**. Los médicos deberían considerar reducir la dosis o suspender el medicamento si un paciente desarrolla estos impulsos mientras toma **KINSON® XR**.

Alucinaciones y comportamiento tipo psicótico.

Alucinaciones y confusión son efectos colaterales conocidos al tratamiento con agonistas de dopamina y con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson.

La edad parece aumentar el riesgo de alucinaciones atribuibles al pramipexol.

Los informes post-comercialización con medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson indican que los pacientes pueden experimentar estados mentales nuevos o peores y cambios de comportamiento, que pueden ser graves. Otros fármacos prescritos para mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden tener efectos similares sobre el pensamiento y la conducta. Este pensamiento y comportamiento anormales puede consistir en uno o más de una variedad de manifestaciones que incluyen: ideación paranoide, ideas delirantes, alucinaciones,

confusión, comportamiento tipo psicótico, desorientación, comportamiento agresivo, agitación y delirio.

Los pacientes con un trastorno psicótico importante no deberían ser tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo **KINSON® XR**, debido al riesgo de exacerbar la psicosis. Además, ciertos medicamentos utilizados para tratar la psicosis pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y pueden disminuir la eficacia de pramipexol.

Disquinesia

KINSON® XR puede potenciar los efectos secundarios dopaminérgicos de la levodopa y pueden causar o exacerbar la disquinesia preexistente.

Insuficiencia renal

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. El aclaramiento de pramipexol es extremadamente bajo en los pacientes en diálisis, dado que la diálisis extrae una cantidad insignificante de pramipexol.

Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min) no requieren reducción de la dosis diaria.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml / min) o en hemodiálisis.

Rabdomiólisis

Asesorar a los pacientes para que se pongan en contacto con un médico si experimentan algún dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad, ya que estos pueden ser síntomas de rabdomiólisis.

Eventos notificados con la terapia dopaminérgica

Aunque los eventos enumerados a continuación pueden no haber sido notificados con el uso de pramipexol, están asociados con el uso de otros fármacos dopaminérgicos. La incidencia esperada de estos eventos, sin embargo, es tan baja que incluso si el pramipexol hubiera causado estos eventos a tasas similares a las atribuibles a otras terapias dopaminérgicas, sería poco probable que se hubiera producido un caso en una cohorte del tamaño expuesto a pramipexol en los estudios realizados hasta la fecha.

Hipertermia y Confusión

Se ha notificado un complejo de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, alteración de la conciencia e inestabilidad autonómica), sin otra etiología obvia, en asociación con la reducción rápida de la dosis, la retirada o los cambios en la terapia dopaminérgica. Si es posible, evitar la interrupción repentina o la reducción rápida de la dosis en pacientes que toman **KINSON® XR**. Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la dosis debe disminuirse gradualmente para reducir el riesgo de hipertermia y confusión.

Complicaciones fibróticas

Han sido notificados casos de fibrosis retroperitoneal, infiltraciones pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis, y valvulopatía cardíaca en pacientes tratados con agentes dopaminérgicos derivados de ergóticos. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el fármaco, no siempre ocurre la resolución completa.

Aunque se cree que estos eventos adversos están relacionados con la estructura ergólica de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas de la dopamina no derivados de ergóticos pueden causarlos.

Se han reportado casos de posibles complicaciones fibróticas, que incluyen fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar en la experiencia post-comercialización con comprimidos de pramipexol de liberación inmediata. Mientras que la evidencia no es suficiente para establecer una relación causal entre el pramipexol y estas complicaciones, no puede ser descartada completamente una contribución del pramipexol.

Melanoma

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un riesgo mayor (de 2 aproximadamente 6 veces mayor) de desarrollar melanoma que la población general, es poco claro si el aumento observado del riesgo se debe a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad.

Por las razones expuestas anteriormente, se recomienda a los pacientes y a los médicos vigilar frecuentemente la aparición de melanomas al usar comprimidos **KINSON® XR** para cualquier indicación. Idealmente, los exámenes periódicos de la piel deben ser realizados por personas debidamente calificadas (por ejemplo, dermatólogos).

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **KINSON® XR** debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Los estudios han demostrado que el tratamiento con pramipexol resultó en una inhibición de la secreción de prolactina en seres humanos y ratas. No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y dado el potencial de reacciones adversas serias del pramipexol para los infantes amamantados, se debe decidir entre discontinuar el uso de la droga o el amamantamiento, considerando la importancia del medicamento para la madre.

INTERACCIONES

Antagonistas de la dopamina: Dado que el pramipexol es un agonista de la dopamina, es posible que los antagonistas de la dopamina, tales como los neurolepticos (fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos) o metoclopramida, puedan disminuir la eficacia del pramipexol.

REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito los siguientes efectos adversos con el uso de pramipexol: comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos de control del impulso) como excesos alimentarios, compra compulsiva, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, sueños anormales, insuficiencia cardíaca, confusión, amnesia, constipación, delirio, mareos, disquinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, cefalea, hipo, hiperquinesia, hiperfagia, hipotensión, secreción inadecuada de hormona antidiurética, insomnio, trastornos de la libido, náuseas, edemas periféricos, paranoia, neumonía, prurito, rash y otras manifestaciones de hipersensibilidad, nerviosismo, somnolencia, accesos súbitos de sueño, síncope, deterioro visual incluyendo diplopía, visión borrosa y

reducción de la agudeza visual, vómitos, disminución de peso, incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso.

Los pacientes tratados con pramipexol han reportado quedarse dormidos (súbita inducción al sueño) durante las actividades diarias, incluida la conducción de vehículos, lo que algunas veces resultó en accidentes. Estos episodios se han producido en algunos casos sin la presencia de signos premonitorios tales como somnolencia, que es un acontecimiento común en pacientes que reciben pramipexol a dosis superiores a 1,5 mg/día y que, de acuerdo con el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre deriva en quedarse dormido. No existe una relación clara con la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban tomando otros medicamentos potencialmente sedantes. Según la información disponible, no hubo nuevos episodios luego de la reducción de dosis o de la finalización del tratamiento.

Se ha informado que pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la Enfermedad de Parkinson, incluyendo pramipexol, especialmente en dosis elevadas, han exhibido inclinación patológica a los juegos de azar, aumento de la libido e hipersexualidad, episodios generalmente reversibles luego de la reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento.

Se ha informado insuficiencia cardiaca en estudios clínicos y experiencia post-comercialización en pacientes tratados con pramipexol. El uso de pramipexol en un estudio farmacoepidemiológico se asoció con mayor riesgo de insuficiencia cardiaca en comparación con su o utilización. La relación causal entre la insuficiencia cardiaca y el uso de pramipexol aún no ha sido demostrada.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia clínica con sobredosis significativas.

No hay antídoto conocido para la sobredosis con un agonista dopaminérgico. Si están presentes los signos de estimulación del sistema nervioso central puede indicarse fenotiazina u otro agente neuroléptico butirofenona. La eficacia de tales medicamentos para revertir los efectos de la sobredosis no se ha evaluado. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas generales de apoyo junto con el lavado gástrico, fluidos intravenosos y el monitoreo electrocardiográfico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Dr. A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

KINSON® XR 0,375 mg: Envases conteniendo 10 comprimidos de liberación prolongada.

KINSON® XR 0,75 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada.

KINSON® XR 1,50 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada.

“ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.”

“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Importado en la Argentina por **EUROFARMA ARGENTINA S.A**

Avda. Gral San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Dirección técnica: Farm. Sergio Berrueta

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59242

Elaborado por **Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Castelo Branco N° 3565 Km 35,6

Barrio Itaqui - Itapevi – Provincia de San Pablo – Brasil - Código postal: 06696-000.

Acondicionamiento primario y secundario:

EUROFARMA ARGENTINA S.A

Avda. Gral San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Fecha de última revisión ANMAT: 15/07/2020