

Pramipezan

Actavis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos
0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

PRAMIPEZAN®

dicloridrato de pramipexol



APRESENTAÇÕES

Embalagens com 10, 30 e 60 comprimidos de 0,125 mg, 0,25 mg e 1 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 0,125 mg contém:

dicloridrato de pramipexol 0,125 mg
(equivalente a 0,088 mg de pramipexol)

Cada comprimido de 0,25 mg contém:

dicloridrato de pramipexol 0,25 mg
(equivalente a 0,18 mg de pramipexol)

Cada comprimido de 1,0 mg contém:

dicloridrato de pramipexol 1,0 mg
(equivalente a 0,7 mg de pramipexol)

Excipientes: manitol, amido, dióxido de silício, povidona e estearato de magnésio.

II) INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PRAMIPEZAN® é indicado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Parkinson idiopática, podendo ser usado como monoterapia ou associado à levodopa. Também é indicado para o tratamento sintomático da Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) idiopática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo multicêntrico (18 centros), randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos conduzido pelo Parkinson Study Group (1997) para avaliar a eficácia e a tolerabilidade do pramipexol em pacientes com DP leve a moderada, avaliou um total de 335 pacientes cujo ingresso foi restrito a pacientes com DP idiopática que não estavam recebendo levodopa.

O pramipexol foi administrado de acordo com um esquema de dose até 4,5 mg/dia. Durante a fase de titulação de dose de 7 semanas, cada paciente foi titulado para sua máxima dose tolerada da medicação do estudo. Isto foi seguido por um período de 24 semanas de terapia de manutenção. Durante a fase de manutenção de 6 meses, os mesmos permaneceram na dose máxima de pramipexol ou placebo alcançada durante a fase de titulação ascendente. A dose diária média durante o período de manutenção foi de 3,8 mg. Os pacientes foram avaliados semanalmente durante o intervalo de dose ascendente, a cada duas semanas durante os primeiros 3 meses de manutenção, e mensalmente durante os 3 últimos meses de manutenção. O parkinsonismo foi medido usando-se a UPDRS (Escala de Classificação Unificada da Doença de Parkinson). As variáveis primárias do estudo foram as alterações nos escores UPDRS parte II (Atividades da Vida Diária - ADL) e III (motor) entre o basal e o final do período de manutenção. As variáveis secundárias incluiram alterações a partir do basal nos componentes individuais da UPDRS, estadiamento de Hoehn e Yahr e número de dias até a falha do tratamento (definida como benefício insatisfatório ou progressão da doença a ponto de requerer terapia adicional, como a levodopa). Um total de 164 pacientes foi randomizado para o grupo com pramipexol e 171 para o grupo com placebo. Ao todo, 80% dos pacientes que receberam placebo e 83% daqueles tratados com pramipexol completaram o estudo. Destes últimos, 74% atingiram a dose-alvo de 4,5 mg/dia.

Eficácia e Segurança

Os escores UPDRS ADL e motor diminuíram significativamente em comparação com o basal no grupo do pramipexol ($P < 0,0001$): ADL médio de 8,2 no basal versus 6,4 no final do período de manutenção (semana 24) motor médio de 18,8 no basal versus 14,1 no final do período de manutenção. Para o placebo, os valores basais praticamente se mantiveram: ADL médio de 8,3 no basal versus 8,7 no final do período de manutenção Motor médio de 18,8 no basal versus 20,1 no final do período de manutenção. Por todo o período de manutenção, a magnitude do benefício variou de 22 a 29% para os escores de ADL e 25% a 31% para os escores motores. As diferenças emergiram na semana 3 (1,5 mg/dia) do intervalo de dose ascendente e persistiram por toda a fase de manutenção. De todos os eventos adversos relatados, apenas náusea, insônia, constipação, sonolência e alucinações visuais ocorreram, significativamente, com maior freqüência nos pacientes tratados com pramipexol em comparação com aqueles que receberam placebo.

Alucinações ocorreram em aproximadamente 10% dos pacientes tratados com pramipexol, porém frequentemente se resolveram com redução da dose do medicamento. A maior parte dos pacientes no grupo com pramipexol que descontinuaram o estudo devido a eventos adversos (18 pacientes) teve múltiplas razões para a descontinuação, sendo as mais comuns queixas gastrintestinais (10 pacientes), alucinações (7 pacientes) e sonolência ou fadiga (5 pacientes).

No geral, o pramipexol não foi associado com alterações significativas na pressão arterial, pulso, ECG ou quaisquer testes hematológicos ou de bioquímica sérica.¹

Em outro ensaio clínico conduzido por Pinter e cols, (1999) de Fase II, prospectivo, duplo-cego, controlado com placebo, randomizado e multicêntrico para comparar a eficácia e a tolerabilidade do pramipexol como medicamento adicional (*add on*). Para isso, 78 pacientes de ambos os sexos com doença de Parkinson avançada e complicações do tratamento, tais como flutuações motoras, foi incluído no estudo e alocado para tratamento, adicionado a uma medicação antiparkinsoniana estabilizada, com pramipexol (n=34) versus placebo (n=44). Na randomização houve uma estratificação em quatro grupos de acordo com uma dose diária de levodopa alta (> 600 mg) ou baixa (≤ 600 mg) e com ou sem outra medicação antiparkinsoniana. As doses diárias da medicação do estudo foram ajustadas individualmente durante um intervalo de titulação de dose de 7 semanas, com as doses sendo incrementadas semanalmente de 0,2 mg até 5,0 mg/dia, seguido por um período de manutenção de 4

semanas. O desfecho primário foi a alteração no escore UPDRS total no final do intervalo de manutenção comparado com o basal. Os desfechos secundários foram as alterações no final do intervalo de manutenção em comparação com o basal nos subcores UPDRS (partes I (atividade mental, comportamento e humor), II (atividades da vida diária [ADL]), III (exame motor) e IV (complicações da terapia), na escala Schwab e England, na escala de discinesia na doença de Parkinson, no diário dos pacientes e na avaliação clínica global. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas com base em exames neurológicos, medições de pressão arterial e frequência de pulso, ECG, investigações laboratoriais de rotina e eventos adversos. Houve uma melhora significativa no grupo do pramipexol nos escores UPDRS total e subcores partes II, III e IV. O escore UPDRS total diminuiu em 37,3% com o pramipexol em comparação com 12,2% com o placebo ($P < 0,001$), representando uma redução de 20,1%. Para o escore UPDRS total, uma diferença significativa entre o tratamento e o placebo foi alcançada já na semana 1 e manteve-se até o final do período de tratamento. Uma melhora no estadiamento de Hoehn e Yahr foi observada em 6 pacientes (18%) no grupo do pramipexol comparado com 12 pacientes (27%) no grupo do placebo. Uma deterioração foi registrada em 2 pacientes (6%) em tratamento com pramipexol e em 4 pacientes (9%) no grupo do placebo. Nos demais pacientes, as avaliações no basal e no final da fase de manutenção foram similares. Com base nos resultados obtidos na escala Schwab e England, foi evidente que o tratamento com pramipexol foi superior em comparação com o placebo; melhora no período “on” em 52% dos pacientes versus 18%; no período “off” em 54% dos pacientes versus 27%. Nenhum efeito significativo sobre discinesias foi observado em função da administração de pramipexol. Os pacientes que receberam pramipexol relataram uma redução geral nos períodos “off” de 12% - resultando em mais 1,7 hora de tempo “on” por dia – em comparação com um aumento em períodos “off” de 2% com o placebo. O pramipexol mostrou um baixo perfil de efeitos colaterais e foi bem tolerado. Fadiga (29,4%), discinesia (14,7%), agitação e sonhos vívidos (ambos 11,8%) foram os eventos adversos mais proeminentes com o tratamento com pramipexol (versus 4,5%, 4,5%, 6,8% e 0% com o placebo, respectivamente).²

Doença de Parkinson

A eficácia de dicloridrato de pramipexol manteve-se por todo o período de duração dos estudos clínicos controlados, que foi de aproximadamente 6 meses. Em estudos abertos, em andamento, iniciados há mais de 3 anos, não se verificaram sinais de diminuição da eficácia.

Síndrome das Pernas Inquietas

A eficácia de dicloridrato de pramipexol foi avaliada em 4 estudos controlados com placebo em aproximadamente 1.000 pacientes com Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) de moderada à muito grave. A eficácia foi demonstrada em estudos controlados em pacientes tratados por até 12 semanas e sustentou-se por um período de 9 meses. A eficácia de dicloridrato de pramipexol foi mantida durante estudos abertos com duração superior a 1 ano.³ Em um estudo clínico controlado por placebo de 26 semanas, a eficácia do pramipexol foi confirmada em pacientes com SPI de moderada à severa.

1. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 (3): 724-728.
2. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety and tolerance of non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: double blind, placebo controlled, randomized, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66 (4): 436-441.
3. Oertel W, Schindler T, Reess J, Koester J. A randomised, double-blind, placebo controlled dose titration trial with 0.125 - 0.75 mg pramipexole (Sifrol) orally to investigate the safety and efficacy in out-patients with idiopathic Restless Legs Syndrome for 6 weeks followed by 46 weeks. 17 June 2005

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

PRAMIPEZAN® contém pramipexol, um agonista da dopamina que se liga com alta seletividade e especificidade aos receptores da subfamília D2 da dopamina, tem afinidade preferencial pelos receptores D3 e apresenta atividade intrínseca completa.

PRAMIPEZAN® alivia as disfunções motoras do parkinsoniano por meio de estimulação dos receptores de dopamina no corpo estriado. Estudos em animais demonstraram que o pramipexol inibe a síntese, a liberação e o turnover da dopamina. O pramipexol protege os neurônios dopamínérgicos da degeneração devida à isquemia ou à neurotoxicidade induzida por metanfetamina.

O preciso mecanismo de ação de **PRAMIPEZAN®** para o tratamento da Síndrome das Pernas Inquietas não é conhecido. Embora a fisiopatologia da Síndrome das Pernas Inquietas seja em sua maior parte desconhecida, a evidência neurofarmacológica sugere a participação primária do sistema dopamínérgico. Os estudos tomográficos de emissão de positron (PET) sugerem que uma disfunção leve pré-sináptica estriatal deve estar envolvida na patogênese da Síndrome das Pernas Inquietas.

Estudos *in vitro* demonstraram que o pramipexol protege os neurônios da neurotoxicidade da levodopa.

Observou-se diminuição dose-dependente da concentração sérica de prolactina em humanos. Em um estudo clínico com controles (voluntários sadios) onde a titulação da dose foi feita em tempo menor do que o preconizado normalmente, se empregando comprimidos de liberação prolongada de dicloridrato de pramipexol (a cada 3 dias) até 4,5 mg/dia, observou-se aumentos na pressão arterial e frequência cardíaca. Esse efeito, contudo, não foi observado em estudos com pacientes.

Farmacocinética

O pramipexol é absorvido rápida e completamente após administração oral. A biodisponibilidade absoluta do pramipexol é superior a 90% e a concentração plasmática máxima ocorre entre 1 e 3 horas. A ingestão de alimentos reduz a taxa de absorção, mas não a absorção em toda a sua extensão.

O pramipexol apresenta cinética linear e variação relativamente pequena entre os níveis plasmáticos individuais. Em humanos, o pramipexol apresenta baixo índice de ligação às proteínas plasmáticas (< 20%) e grande volume de distribuição (400 L). Observaram-se altas concentrações em tecido cerebral de ratos (aproximadamente 8 vezes a concentração plasmática).

No homem, o pramipexol é pouco metabolizado. A excreção renal do pramipexol não metabolizado é a principal via de eliminação (cerca de 80% da dose). Aproximadamente 90% da dose marcada com ¹⁴C é excretada através dos rins, enquanto menos de 2% são eliminados nas fezes.

A depuração total do pramipexol é de aproximadamente 500 mL/min e a depuração renal é de aproximadamente 400 mL/min. A meia vida de eliminação (t_{1/2}) varia de 8 horas nos jovens a 12 horas nos idosos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com hipersensibilidade ao pramipexol ou aos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Ao prescrever **PRAMIPEZAN®** para pacientes com disfunção renal, sugere-se redução da dose de acordo com o item Posologia.

Deve-se ter cautela nos casos de doença cardiovascular grave. Recomenda-se monitorar a pressão sanguínea, especialmente no início do tratamento, devido ao risco geral de hipotensão postural associada ao tratamento dopamínérgico.

Os pacientes e seus médicos devem estar cientes e atentos à possibilidade de aparecimento de comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle de impulsos e compulsões), como por exemplo, compulsão alimentar, por compras, hipersexualidade e jogo patológico ou compulsivo. Tais efeitos têm sido relatados em pacientes tratados com medicamentos com ação dopamínérgica. Nestes casos, deve-se considerar a redução gradativa da dose ou mesmo a descontinuação.

Os pacientes devem ser monitorados regularmente para o controle do desenvolvimento de mania e delírio. Pacientes e cuidadores devem ser alertados que mania e delírio podem ocorrer em pacientes tratados com pramipexol. A redução de dose ou a descontinuação gradual devem ser consideradas se tais sintomas se desenvolverem.

Observaram-se alterações patológicas (degeneração e perda de células fotorreceptoras) na retina de ratos albinos num estudo de carcinogenicidade de 2 anos. A avaliação das retinas de camundongos albinos, ratos não-albinos, macacos e cobaias não revelou alterações similares. Ainda não se estabeleceu a relevância deste efeito potencial em humanos, porém não se pode negligenciá-lo, porque pode envolver o bloqueio de um mecanismo que ocorre em todos os vertebrados (descamação do disco).

Estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes com doença de Parkinson têm maior risco (aproximadamente 2 a 6 vezes maior) de desenvolver melanoma do que a população em geral. No entanto, ainda não foi esclarecido se este aumento no risco é devido à doença de Parkinson ou outros fatores, como os medicamentos utilizados no seu tratamento.

Por estas razões, aconselha-se que pacientes e médicos monitorem a ocorrência de melanoma ao utilizarem pramipexol ou outras drogas dopaminérgicas.

Doença de Parkinson: relataram-se sintomas sugestivos de uma síndrome maligna dos neurolépticos após a interrupção abrupta do tratamento dopaminérgico.

Aumento da SPI: os relatos na literatura indicam que o tratamento da SPI com medicação dopaminérgica pode resultar em aumento da síndrome, que se refere ao início precoce dos sintomas à noite (ou mesmo à tarde), nos sintomas propriamente ditos, e da propagação dos mesmos a outras extremidades. O aumento foi especificamente investigado em um ensaio clínico controlado de 26 semanas. A análise de Kaplan-Meier do tempo de aumento não demonstrou nenhuma diferença significativa entre o pramipexol (N = 152) e placebo (N = 149). Alucinações e confusão são reações adversas conhecidas do tratamento com agonistas da dopamina e com levodopa em pacientes com a doença de Parkinson. As alucinações são mais frequentes nos pacientes com doença de Parkinson: em estágio avançado da doença, que recebem tratamento de pramipexol em associação com levodopa, do que nos pacientes com doença de Parkinson que estiverem recebendo a droga isolada no estágio inicial da doença. No programa de desenvolvimento clínico da SPI, foi relatado um caso de alucinação. Os pacientes devem ser advertidos de que alucinações (principalmente visuais) podem ocorrer, e que este fato pode prejudicar a habilidade de dirigir.

Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao **PRAMIPEZAN®**, incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono (hipersonia não orgânica) durante a realização das atividades diárias. Considerando que sonolência é um evento adverso frequente com consequências potencialmente sérias, os pacientes não devem dirigir carros ou operar qualquer outra máquina complexa até que tenham experiência suficiente com **PRAMIPEZAN®** para estimar se ocorre prejuízo no desempenho mental e/ou motor. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou participar de atividades potencialmente perigosas se ocorrer aumento de sonolência ou de episódios de sono súbito durante as atividades diárias (por exemplo, durante conversas, refeições, etc.), em qualquer momento do tratamento, e devem consultar o médico.

Estudos de toxicidade de doses repetidas demonstraram que o pramipexol exerce efeitos funcionais, principalmente envolvendo o SNC e, em ratos, o sistema reprodutor das fêmeas, provavelmente devido à exacerbação dos seus efeitos farmacodinâmicos.

Investigaram-se os efeitos potenciais do pramipexol na função reprodutiva de ratos e coelhos. O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas em ratos, doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas.

Devido ao efeito indutor de hipoprolactinemia e ao fato da prolactina exercer um papel importante na função reprodutiva de ratas, os efeitos do pramipexol na gravidez e na fertilidade da fêmea não foram totalmente elucidados.

Um atraso no desenvolvimento sexual (ou seja, separação prepucial e abertura do canal vaginal) foi observado em ratos.

A relevância em humanos é desconhecida.

O pramipexol não foi genotóxico. Em estudo de carcinogenicidade, ratos machos desenvolveram hiperplasia das células de Leydig e adenomas que podem ser explicados pela ação inibitória do pramipexol sobre a prolactina. Este fato não é clinicamente relevante em humanos. O mesmo estudo também demonstrou que doses de 2 mg/kg ou mais (sob a forma salina) associam-se com degeneração da retina de ratos albinos. O mesmo efeito não ocorreu em ratos não-albinos, nem em camundongos albinos de um estudo da carcinogenicidade de 2 anos, nem em outras espécies estudadas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Ainda não se investigaram os efeitos na gravidez e lactação em humanos. **PRAMIPEZAN®** somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

A excreção do **PRAMIPEZAN®** no leite de lactantes ainda não foi estudada. Em ratas, a concentração da droga foi maior no leite materno do que no plasma. O tratamento com **PRAMIPEZAN®** inibe a secreção da prolactina em humanos, portanto espera-se que ocorra inibição da lactação. Consequentemente, **PRAMIPEZAN®** não deve ser utilizado durante a amamentação.

Os efeitos na fertilidade humana ainda não foram estudados. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na fertilidade masculina.

PRAMIPEZAN® está classificado na categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Verifica-se no homem que o pramipexol apresenta baixos índices de ligação a proteínas plasmáticas (<20%) e de biotransformação. Portanto, é improvável que ocorram interações com outros medicamentos que afetem a ligação com proteínas plasmáticas ou sejam eliminados por biotransformação.

Medicamentos que inibem a secreção ativa dos túbulos renais de drogas de pH básico (catiônicas), tais como cimetidina, ou drogas que sejam eliminadas por meio da secreção ativa dos túbulos renais podem interagir com **PRAMIPEZAN®**, resultando na redução da depuração de um dos medicamentos ou de ambos. No caso de tratamento concomitante com essa classe de medicamentos (inclusive amantadina), deve-se ter cautela com os sinais de hiperestimulação dopaminérgica, tais como discinesia, agitação ou alucinações. Em tais casos, é necessária a redução da dose.

A selegilina e a levodopa não influenciam a farmacocinética do pramipexol. A extensão total da absorção ou eliminação da levodopa não é alterada pelo pramipexol. Ainda não se avaliou a interação com anticolinérgicos e amantadina. Como os anticolinérgicos são eliminados principalmente através do metabolismo hepático, as interações farmacocinéticas com pramipexol são praticamente improváveis. É possível haver interação com amantadina por terem a mesma via de excreção renal.

Durante o aumento da dose de **PRAMIPEZAN®** em pacientes com doença de Parkinson, recomenda-se diminuir a dose de levodopa e manter a dose de outros medicamentos antiparkinsonianos.

Devido aos possíveis efeitos aditivos, recomenda-se cautela quando os pacientes estiverem tomando, juntamente com o **PRAMIPEZAN®**, qualquer outro medicamento sedativo ou álcool e medicamentos que aumentem os níveis plasmáticos de pramipexol (por exemplo, cimetidina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e da umidade. O prazo de validade de **PRAMIPEZAN®** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido de **PRAMIPEZAN® 0,125 mg** é redondo, de coloração branca a quase branca, plano, apresentando a inscrição "PM1" em uma das faces e o logotipo da empresa  na face oposta

O comprimido de **PRAMIPEZAN® 0,25 mg** é oval, de coloração branca a quase branca, plano, sulcado em ambos as faces, apresentando a inscrição "PM2" em uma das faces e o logotipo da empresa  na face oposta.

O comprimido de **PRAMIPEZAN® 1,0 mg** é redondo, de coloração branca a quase branca, plano, sulcado em ambas as faces, apresentando a inscrição "PM4" em uma das faces e o logotipo da empresa  na face oposta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos por via oral com água, com ou sem alimentos.

Doença de Parkinson

A dose diária total deve ser dividida em três tomadas diárias.

• **Tratamento inicial:** a posologia deve ser aumentada gradualmente a partir de uma dose inicial de 0,375 mg/dia, subdividida em três doses diárias, e deve ser aumentada a cada 5 a 7 dias. Desde que o paciente não apresente reações adversas, a dose deve ser aumentada até que se atinja o máximo efeito terapêutico.

Esquema posológico ascendente de **PRAMIPEZAN®**

Seteira	Posologia	Dose diária total
1	0,125 mg - 3 x ao dia	0,375 mg
2	0,25 mg - 3 x ao dia	0,75 mg
3	0,5 mg - 3 x ao dia	1,50 mg

Se houver necessidade de aumento da dose, acrescentar semanalmente 0,75 mg à dose diária até atingir a dose máxima de 4,5 mg/dia.

• **Tratamento de manutenção:** a dose individual deve situar-se entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia.

Nos três estudos clínicos, tanto no estágio inicial como no estágio avançado da doença, observou-se durante o aumento da dose que a eficácia terapêutica se iniciou a partir de doses diárias de 1,5 mg. Este fato não exclui que doses maiores que 1,5 mg/dia possam propiciar um benefício terapêutico adicional em alguns pacientes. Isto se aplica principalmente a pacientes no estágio avançado da doença, nos quais se pretenda reduzir a dose da levodopa.

• **Descontinuação do tratamento:** deve-se diminuir a dose em 0,75 mg por dia até que a dose diária atinja 0,75 mg.

Depois disso, a dose deve ser reduzida em 0,375 mg por dia.

• **Pacientes em tratamento com levodopa:** recomenda-se redução da dose de levodopa tanto durante o aumento da dose de **PRAMIPEZAN®** como no tratamento de manutenção subsequente, a fim de evitar hiperestimulação dopaminérgica.

• **Pacientes com disfunção renal:** a eliminação do pramipexol depende da função renal. Recomenda-se a seguinte posologia durante o tratamento inicial:

- Pacientes com depuração de creatinina acima de 50 mL/min: não há necessidade de redução da dose diária ou freqüência da dose
- Pacientes com depuração de creatinina entre 20 e 50 mL/min: a dose diária inicial de **PRAMIPEZAN®** deve ser administrada em 2 tomadas, iniciando-se com doses de 0,125 mg 2x ao dia (0,25 mg/dia). A dose máxima diária de 2,25 mg de **PRAMIPEZAN®** não deve ser excedida
- Pacientes com depuração de creatinina menor que 20 mL/min: a dose diária de **PRAMIPEZAN®** deve ser administrada em dose única, iniciando-se com doses de 0,125 mg/dia. A dose máxima diária de 1,5 mg de **PRAMIPEZAN®** não deve ser excedida

Se a função renal diminuir durante o tratamento de manutenção, reduzir a dose diária de **PRAMIPEZAN®** na mesma proporção da diminuição da depuração da creatinina; por exemplo, se ocorrer diminuição de 30% da depuração da creatinina, reduzir 30% da dose diária de **PRAMIPEZAN®**. A dose diária pode ser administrada em 2 tomadas diárias se a depuração de creatinina estiver entre 20 e 50 mL/min e em dose única se a depuração de creatinina estiver menor que 20 mL/min.

• **Pacientes com disfunção hepática:** não se considera necessário reduzir a dose.

Síndrome das Pernas Inquietas

A dose inicial recomendada de **PRAMIPEZAN®** é 0,125 mg uma vez ao dia, 2 a 3 horas antes de dormir. Para pacientes com sintomatologia adicional a dose deve ser aumentada ou ajustada a cada 4-7 dias, no máximo de 0,75 mg por dia de acordo com a tabela abaixo:

Esquema posológico ascendente de **PRAMIPEZAN®**

Etapa de titulação	Dose diária (única) da noite
1	0,125 mg
2 (se necessário)	0,25 mg
3 (se necessário)	0,50 mg
4 (se necessário)	0,75 mg

• **Descontinuação do tratamento:** PRAMIPEZAN® pode ser descontinuado sem redução gradativa da dose. Em um estudo clínico controlado por placebo, de 26 semanas, o retorno dos sintomas da SPI (piora da gravidade dos sintomas comparado ao normal) foi observado em 10% dos pacientes (14 em 135) após a interrupção abrupta do pramipexol. Este efeito foi similar em todas as doses.

• **Pacientes com disfunção renal:** a eliminação de PRAMIPEZAN® é dependente da função renal e está intimamente relacionada à depuração de creatinina. Pacientes com depuração de creatinina acima de 20 mL/min não necessitam de redução da dose diária, baseado em estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal. O uso de PRAMIPEZAN® em pacientes portadores de SPI com disfunção renal não foi estudado.

• **Pacientes com disfunção hepática:** não há necessidade de redução da dose, já que aproximadamente 90% da droga absorvida é excretada através dos rins.

A segurança e eficácia de PRAMIPEZAN® não foram estabelecidas em crianças e adolescentes até 18 anos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos foram listados durante o uso de PRAMIPEZAN®:

Doença de Parkinson:

- Reações muito comuns (>1/10): tontura, discinesia, sonolência, náusea.
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), sonhos anormais, confusão, alucinações, insônia, cefaleia, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, constipação, vômito, fadiga, edema periférico, perda de peso com perda de apetite.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): pneumonia, compulsão por compras, amnésia, delírio, hipersexualidade, aumento ou diminuição da libido, paranoia, jogo patológico, inquietação hipercinesia, início repentino do sono, síncope, dispneia, soluços, prurido, erupção cutânea (*rash*), hipersensibilidade à droga, aumento de peso.
- Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): mania.
- Reações com frequência desconhecida: secreção inadequada do hormônio antidiurético, compulsão alimentar, hiperfagia, falência cardíaca.

Síndrome das Pernas Inquietas:

- Reação muito comum (>1/10): náusea.
- Reações comuns (>1/100 e <1/10): sonhos anormais, insônia, tontura, cefaleia, sonolência, constipação, vômito, fadiga.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): confusão, alucinações, aumento ou diminuição da libido, inquietação, discinesia, início repentino do sono, síncope, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, dispneia, soluços, prurido, erupção cutânea (*rash*), hipersensibilidade à droga, edema periférico, perda de peso com perda de apetite, aumento de peso.

Reações com frequência desconhecida: pneumonia, secreção inadequada do hormônio antidiurético, comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle dos impulsos e comportamento compulsivo), compulsão alimentar, por compras, mania, delírio, hiperfagia, hipersexualidade, paranoia, jogo patológico, amnésia, hipercinesia, falência cardíaca.

A incidência de hipotensão em comparação com placebo em pacientes sob tratamento com pramipexol não aumentou.

Contudo, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, principalmente quando o aumento da dose de PRAMIPEZAN® é muito rápido. PRAMIPEZAN® pode estar associado com distúrbios da libido (aumento ou diminuição).

Os pacientes tratados com pramipexol relataram a ocorrência de sono súbito durante a realização das atividades diárias, incluindo operação de veículos automotores, algumas vezes ocasionando acidentes. Principalmente em pacientes tomando doses acima de 1,5 mg/dia de dicloridrato de pramipexol, há alguns relatos de episódios de sono sem sinais de alerta, como sonolência, a qual de acordo com o conhecimento atual sobre a fisiologia do sono, sempre o precede. Não se evidenciou uma relação com a duração do tratamento. Alguns pacientes estavam recebendo outros medicamentos com propriedades potencialmente sedativas. Na maioria dos casos dos quais se obtiveram informações, os episódios não se repetiram após a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

Pacientes com doença de Parkinson tratados com drogas dopaminérgicas, incluindo pramipexol, especialmente em altas doses, têm relatado sinais de jogo patológico, libido aumentada e hipersexualidade, geralmente reversível com a redução da dose ou descontinuação do tratamento.

Foram relatados casos de falência cardíaca em estudos clínicos e experiência pós-marketing com pacientes sob o uso de pramipexol. Em um estudo farmacoepidemiológico o uso de pramipexol foi associado a um aumento do risco de falência cardíaca comparado ao não uso de pramipexol. Uma relação causal entre pramipexol e falência cardíaca ainda não foi demonstrada.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência clínica de casos de superdose.

Sintomas: espera-se que ocorram os eventos adversos relacionados ao perfil farmacodinâmico dos agonistas dopaminérgicos, tais como náuseas, vômito, hipercinesia, alucinações, agitação e hipotensão.

Tratamento: não se conhece nenhum antídoto para a superdose de um agonista da dopamina. Se houver sinais de estimulação do sistema nervoso central, pode ser indicada a administração de um agente neuroleptico. O tratamento da superdose pode requerer medidas de suporte geral, incluindo lavagem gástrica, reposição intravenosa e monitorização eletrocardiográfica. Não se demonstrou que a hemodiálise seja útil nesses casos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS. nº 1.0492.0196

Farm. Resp.: Luis Carlos de Oliveira - CRF-RJ nº 7796

Fabricado por:

Cobalt Pharmaceuticals Inc.

6500 Kitimat Road, Mississauga, ON L5N 2B8, Canadá.

Ou
Fabricado por:
Actavis Ltd
BLB 010, 016 e 026
Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN3000, Malta.

ou
Fabricado por:
Patheon Inc.
2100 Syntex Court, Mississauga, Ontário L5N7K9
Canadá.

Importado e embalado por:
Actavis Farmacêutica Ltda.
Rua Barão de Petrópolis, 311 - Rio de Janeiro - RJ
CEP 20.251-061 - CNPJ 33.150.764/0001-12
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

 **SAC 0800 9708180**
sac@actavis.com.br



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 25/04/2014.

MALTA – CI: 03.10310
PATHEON – CI: 03.10312

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da Submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/11/2014	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	17/11/2014	N/A	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	17/11/2014	Correção dos dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos simples Embalagens com 10, 30 e 60 comprimidos de 0,125 mg, 0,25 e 1 mg.
03/07/2014	0526268142	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	03/07/2014	0526268142	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	03/07/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? Dizeres Legais Exclusão da Moksha8 Brasil como distribuidora 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres Legais Exclusão da Moksha8 Brasil como distribuidora	VP	Comprimidos simples Embalagens com 10, 30 e 60 comprimidos de 0,125 mg, 0,25 e 1 mg.
			10/04/2014	0279188/14-9	Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	02/06/2014	Dizeres legais – Alteração da logo e da razão social de “Arrow Farmacêutica Ltda” para “Actavis Farmacêutica Ltda”. Inclusão do novo local de fabricação do medicamento (Actavis Ltd – Malta)	VPS	
			21/05/2013	0401720/13-0	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Industria do produto - Razão social	09/09/2013		VP e VPS	

			24/05/2013	0414454/13-6	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AE) de Ind do produto sujeito controle especial- Razão social	16/09/2013			
			06/03/2013	0170742/13-6	Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	19/09/2013	Atualização dos dizeres Legais (inclusão do novo fabricante – Patheon Inc. e correção ortográfica)	VP/VPS	
10/07/2013	0555260/13-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação a bula do medicamento referência nacional Sifrol	VP/VPS	Comprimidos simples Embalagens com 10, 30 e 60 comprimidos de 0,125 mg, 0,25 e 1 mg.