



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **2388**

BUENOS AIRES, **23 ABR 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001619-09-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS L.K.M. S.A., solicita el cambio de fórmula para la especialidad medicinal denominada AROLTEX / PERGOLIDA, forma farmacéutica: COMPRIMIDOS, aprobada por el Certificado N° 49.370.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Ley N° 16.463, del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos de rótulos y prospectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **2388**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 86 el laboratorio desiste de las concentraciones de 0.5 mg y 1.5 mg.

Que a fojas 1116 obra el informe técnico del INAME.

Que a fojas 1162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS LKM S.A. propietaria de la especialidad medicinal denominada AROLTEX / PERGOLIDA, el cambio de la fórmula, según se detalla en anexo de modificaciones.

ARTICULO 2º.- Agregase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 021/01, los rótulos y prospectos autorizados, por las fojas 1133 a 1135, 1146 a 1148, 1159 a 1161 (rótulos) y de fojas 1123 a 1132, 1136 a 1145, 1149 a 1158 (prospectos), a desglosar la foja 1133 a 1135,



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **2388**

1123 a 1132 respectivamente, los que integrarán el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º.- Establécese que las presentaciones serán: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 240, 500 siendo las tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo, su período de vida útil será de 24 meses a temperatura menor de 30º C, elaborado por Dr. Lazar y Cía - Donato Zurlo & Cía S.R.L, siendo su condición de expendio VENTA BAJO RECETA.

ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.370 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001619-09-2

DISPOSICION Nº

2388

m.b.


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2388, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 49.370, y de acuerdo a lo solicitado por LABORATORIOS L.K.M. S.A., la modificación de los datos identificatorios característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AROLTEX / PERGOLIDA.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 021/01, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-003253-99-4

5

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Fórmula:	AROLTEX 0.125 contiene: Pergolida (como mesilato) 0.0500 mg, Celulosa microcristalina 10.7050 mg, Lactosa monohidrato 35.8630 mg, Almidón glicolato de sodio 8.7780 mg, Povidona 3.7470 mg, Estearato de magnesio 0.8560 mg, Polietilenglicol 4000 0.2700 mg, Opadry blanco 2.7300 mg.-----	AROLTEX 0.125 contiene: Pramipexol diclorhidrato monohidrato 0.125 mg, Lactosa monohidrato 48,845 mg, Celulosa microcristalina pH 101 30.113 mg, Almidón glicolato sodico 7.920 mg, Polivinilpirrolidona K-30 1.980 mg, Dióxido de silicio coloidal 200 0.072 mg, Óxido de hierro amarillo 0.045 mg, Estearato de Magnesio 0.900 mg.-----
	AROLTEX 0.25 contiene: Pergolida (como mesilato)	AROLTEX 0.25 contiene: Pramipexol diclorhidrato

Handwritten marks and signature



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

	<p>0.2500 mg, Celulosa microcristalina 21.3840 mg, Lactosa monohidrato 71.6360 mg, Almidón glicolato de sodio 17.5350 mg, Povidona 7.4840 mg, Estearato de magnesio 1.7110 mg, Polietilenglicol 4000 0.4500 mg, Opadry Celeste 4.5500 mg.----- ----- ----- AROLTEX 1.000 contiene: Pergolida (como mesilato) 1.0000 mg, Celulosa microcristalina 31.9640 mg, Lactosa monohidrato 107.080 mg, Almidón glicolato de sodio 26.2120 mg, Povidona 11.1870 mg, Estearato de magnesio 2.5570 mg, Polietilenglicol 4000 0.6300 mg, Opadry Rosado 6.3700 mg.----- ----- -----</p>	<p>monohidrato 0.250 mg, Lactosa monohidrato 97,690 mg, Celulosa microcristalina pH 101 60.226 mg, Almidón glicolato de sodio 15.840 mg, Polivinilpirrolidona K-30 3.960 mg, Dióxido de silicio coloidal 200 0.144 mg, Óxido de hierro amarillo 0.090 mg, Estearato de Magnesio 1.800 mg.----- AROLTEX 1.000 contiene: Pramipexol diclorhidrato monohidrato 1.000 mg, Lactosa anhidra 132,580 mg, Celulosa microcristalina 64.450 mg, Almidón glicolato de sodio 41.440 mg, Polivinil pirrolidona K-30 5.550 mg, Dióxido de silicio coloidal 2.610 mg, Óxido de hierro amarillo 0.120 mg, Estearato de Magnesio 2.250 mg.----- SE DEJA CONSTANCIA QUE EL LABORATORIO DESISTE DE LAS PRESENTACIONES DE 0.5 mg y 1.5 mg.-----</p>
Anexo II - Rótulos y prospectos:	Anexo II Disposición Nº 021/01.	Rótulos de fojas 1133 a 1135, 1146 a 1148, 1159 a 1161 y prospectos de fojas: 1123 a 1132, 1136 a 1145, 1149 a 1158 a desglosar las fojas 1133 a 1135 y de fojas 1123 a 1132 respectivamente.---
Período de Vida Útil:	Treinta y seis (36) meses.	24 meses.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.370 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **23 ABR 2013**.....

Expediente N° 1-0047-0000-001619-09-2

DISPOSICION N°: **2388**

m.b.

Dr. Otto A. Orsinger
**DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

7
9



PROYECTO DE PROSPECTO

AROLTEX 0.125

AROLTEX 0.250

AROLTEX 1.00

PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 0.125, 0.25, 1.00, mg

Comprimidos

21388

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido de **AROLTEX 0.125** contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato	0.125 mg
Lactosa monohidrato	48,845 mg
Celulosa microcristalina pH 101	30.113 mg
Almidón glicolato de sodio	7,920 mg
Polivinil pirrolidona k-30	1.980 mg
Dióxido de silicio coloidal 200	0.072 mg
Óxido de hierro amarillo	0.045 mg
Estearato de magnesio	0.900 mg

Cada comprimido de **AROLTEX 0.25** contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato	0.250 mg
Lactosa monohidrato	97.690 mg
Celulosa microcristalina pH 101	60.226 mg
Almidón glicolato de sodio	15.840 mg
Polivinil pirrolidona k-30	3.960 mg
Dióxido de silicio coloidal 200	0.144 mg
Óxido de hierro amarillo	0.090 mg
Estearato de magnesio	1.800 mg

Cada comprimido de **AROLTEX 1** contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato	1.000 mg
Lactosa anhidra	132.580 mg
Celulosa microcristalina pH 101	64.450 mg
Almidón glicolato de sodio	41.440 mg
Polivinil pirrolidona k-30	5.550 mg
Dióxido de silicio coloidal	2.610 mg
Óxido de hierro amarillo	0.120 mg
Estearato de magnesio	2.250 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiparkinsoniano.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

Zv/aP1-13

MF version 01

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



INDICACIONES

AROLTEX está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

El Pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergotínico, con alta especificidad para los receptores de la subfamilia D2, posee actividad intrínseca completa y tiene afinidad preferencial para los receptores D3 más que para los receptores del subtipo D2 o D4. El mecanismo de acción exacto no es bien conocido aunque se supone que está relacionado con su capacidad para estimular los receptores dopaminérgicos localizados en el cuerpo estriado.

Farmacocinética.

Absorción: el Pramipexol se absorbe rápidamente luego de la administración oral. Las concentraciones máximas se producen 2 horas luego de la administración. La biodisponibilidad es superior al 90% y no se modifica cuando se lo ingiere con las comidas.

Distribución: el Pramipexol se distribuye a todo el organismo; menos de un 20% lo hace unido a proteínas plasmáticas y el resto a través de los glóbulos rojos, como lo indica una relación eritrocito/plasma cercana a 2. La vida media terminal del Pramipexol en adultos sanos es de 8 horas y en ancianos es de 12 horas.

Metabolismo y eliminación: el Pramipexol no sufre modificaciones metabólicas y se elimina por la orina, como droga sin cambios, por lo menos en un 90% de la dosis administrada.

Farmacocinética en poblaciones 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.

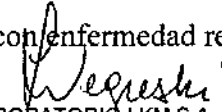
Insuficiencia renal: el Cl de Pramipexol fue 75 % menor en pacientes con insuficiencia renal severa (Cl creatinina aproximadamente 20 ml/min) y aproximadamente 60 % menor en pacientes con insuficiencia renal moderada (Cl creatinina aproximadamente 40 ml/min) comparado con voluntarios sanos.

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

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

Zv/aP2-13
MF version 01


LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



2388

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.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis deberá determinarse para cada paciente en forma individual.

Tratamiento inicial

Dosis en pacientes con función renal normal: deberá emplearse la mínima dosis efectiva. La dosis deberá ser aumentada en forma gradual partiendo de una dosis de 0.375 mg por día, dividida en tres tomas iguales, no pudiendo incrementarse en intervalos menores de 5 a 7 días.

Tratamiento de mantenimiento: es efectivo y bien tolerado un intervalo posológico de 1.5 mg a 4.5 mg por día, divididos en 3 tomas diarias iguales, ya sea como monoterapia o combinado con Levodopa (aproximadamente 800 mg/día).

Dosificación en tratamientos combinados con Levodopa: cuando se administre Pramipexol en forma combinada con Levodopa, deberá tenerse en cuenta una disminución en la dosis de Levodopa.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

STATUS RENAL	DOSIS INICIAL (mg)	DOSIS MÁXIMA (mg)
Insuficiencia normal a leve (CI creatinina >60 ml/min)	0,125 tres veces por día	1,5 tres veces por día
Insuficiencia renal moderada (CI creatinina = 35 a 59 ml/min)	0,125 dos veces por día	1,5 dos veces por día
Insuficiencia severa (CI creatinina 15 a 34 ml/min)	0,125 cuatro veces por día	1,5 cuatro veces por día
Insuficiencia muy severa (CI creatinina < 15 ml/min y pacientes hemodiálisis)	Pramipexol comprimido no fue adecuadamente estudiado.	Pramipexol comprimido no fue adecuadamente estudiado.

Interrupción del tratamiento: se recomienda interrumpir la administración en forma progresiva durante una semana, sin embargo, en algunos estudios la interrupción brusca no produjo efectos adversos.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o a sus otros componentes.

ADVERTENCIAS

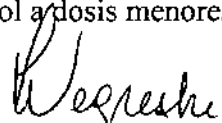
Dormirse durante las actividades diarias: pacientes tratados con Pramipexol reportaron quedarse dormidos mientras desarrollaban sus actividades diarias incluso manejando vehículos, lo cual en ocasiones resulto en accidentes. Aunque varios de estos pacientes reportaron somnolencia mientras tomaban Pramipexol, algunos no tuvieron estos signos de advertencia. Algunas de estas reacciones se han reportado hasta un año después del inicio del tratamiento.

La somnolencia es común en pacientes que reciben Pramipexol a dosis menores de 1.5 mg/día

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

Zv/aP3-13

MF version 01


LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Antes de iniciar el tratamiento con Pramipexol, los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de desarrollar somnolencia y deben conocer específicamente acerca de los factores que pueden incrementar el riesgo de Pramipexol, tales como medicaciones sedantes concomitantes, desórdenes en el sueño y medicaciones concomitantes que puedan incrementar los niveles plasmáticos de Pramipexol (por ej. Cimetidina).

Si el paciente desarrolla somnolencia significativa el día o se queda dormido durante actividades que requieren su participación (por ej. conversaciones, durante las comidas etc.), el Pramipexol debe ser discontinuado. Si se opta por continuar con la administración del Pramipexol, los pacientes deben ser aconsejados de no manejar y de evitar todo tipo de actividad peligrosa. A pesar de que una reducción de la dosis reduce claramente el grado de somnolencia, no existe información suficiente para establecer que reducción de dosis elimina los episodios de somnolencia o dormitación mientras se desarrollan las actividades diarias.

Hipotensión sintomática: los agonistas de la Dopamina dañan la regulación sistémica de la presión sanguínea, especialmente durante el aumento de la dosis. En adición, los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen dañada la capacidad de responder a cambios ortostáticos. Por estas razones, los pacientes con enfermedad de Parkinson que fueron tratados con agonistas dopaminérgicos requieren un cuidadoso monitoreo de los signos y síntomas de hipotensión ortostática, especialmente durante los aumentos de la dosis y deben ser informados acerca de estos riesgos.

Alucinaciones: se sabe que las alucinaciones son un efecto colateral del tratamiento con los agonistas dopaminérgicos y Levodopa. La edad parece incrementar el riesgo de alucinaciones atribuibles al Pramipexol. Se observa un mayor incidencia de este efectos en pacientes mayores de 65 años cuando se utiliza Pramipexol como monoterapia, aunque este efecto es menor en los estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson.

PRECAUCIONES

Rabdomiolisis: un caso único de rabdomiolisis ocurrió en un hombre de 49 años con enfermedad de Parkinson avanzada tratado con Pramipexol. El paciente fue hospitalizado. Los síntomas se resolvieron después de la discontinuación del tratamiento.

Renal: debido a que el Pramipexol es eliminado a través de los riñones, se debe tener cuidado cuando se prescribe Pramipexol a pacientes con insuficiencia renal.

Diskinesia: el Pramipexol puede potenciar las reacciones adversas de la Levodopa y puede exacerbar la existencia de diskinesia.

Efectos adversos reportados con la terapia de Dopaminérgicos: aunque las reacciones adversas citadas a continuación no han sido reportadas en asociación al uso de Pramipexol, están relacionadas con el uso de otras drogas dopaminérgicas. De cualquier manera la incidencia esperada de estas reacciones es baja.

Hiperpirexia y confusión: aunque no se ha reportado con el uso de Pramipexol un síntoma de síndrome maligno neuroléptico (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, alteraciones en la conciencia e inestabilidad autonómica) sin una etiología obvia, se ha reportado en asociación con una rápida reducción de la dosis.

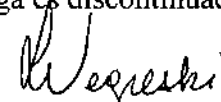
Complicaciones fibróticas: aunque no se han reportado con Pramipexol, casos de fibrosis retroperitoneal, infiltraciones pulmonares, efusiones pleurales se han reportado en algunos pacientes tratados con derivados de agentes dopaminérgicos.

Aunque estas complicaciones pueden resolverse cuando la droga es discontinuada, la resolución completa no siempre se produce.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

Zv/aP4-13

MF version 01


LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Interacciones

Carbidopa/Levodopa: no influyen la farmacocinética de Pramipexol. El Pramipexol no alteró la absorción (ABC) o la eliminación de Carbidopa/Levodopa, aunque provocó un aumento en Cmax de Levodopa de alrededor del 40% y una disminución de Tmax de 2.5 a 0.5 horas.

Amantadina: es improbable que la Amantadina altera el clearance oral de Pramipexol.

Cimetadina: es un inhibidor conocido de la secreción renal tubular, causa un 50% de aumento en el ABC de Pramipexol y 40% de aumento en la vida media.

Probenecid: es un inhibidor conocido de la secreción renal tubular de ácidos orgánicos, no tuvo influencia sobre la farmacocinética de Pramipexol.

Drogas de eliminación renal: la coadministración de drogas que son excretadas mediante transporte catiónico disminuyen el clearance oral de Pramipexol en alrededor de 20%.

CYP: inhibidores de la enzima P450 no deben afectar la eliminación del Pramipexol ya que el Pramipexol no es apreciablemente metabolizado por esta enzima in vivo o in vitro. El Pramipexol no inhibe las enzimas CYP CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 y CYP3A4. La inhibición de CYP2D6 fue observada con un Ki aparente de 30 µM, indicando que el Pramipexol no inhibe las enzimas CYP a concentraciones plasmáticas después de la dosis clínica recomendada (1,5 mg dos veces por día).

Antagonistas de la Dopamina: el Pramipexol es un agonista de la Dopamina, es posible que los antagonistas de la Dopamina como los neurolepticos (Fenotiazinas, Butirofenonas, Tioxantanos) o Metoclopramida puedan disminuir la efectividad del Pramipexol comprimido

Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad: no existen estudios de Pramipexol en embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales son siempre predictivos de la respuesta humana, el Pramipexol debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios superan los riesgos.

Lactancia: se desconoce si esta droga se excreta en la leche humana. Debido a que varias drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de las reacciones adversas en los lactantes se debe optar por discontinuar el Pramipexol o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico: la seguridad y la eficacia de Pramipexol en pacientes pediátricos no se ha establecido

Uso geriátrico: no existen diferencias aparentes entre la eficacia y seguridad de pacientes mayores y jóvenes, excepto que el riesgo de alucinaciones es mayor en pacientes ancianos y disminuye la función renal por la edad

Embarazo: Embarazo Categoría C. Cuando el Pramipexol fue tomado durante todo el embarazo por ratas hembras, la implantación fue inhibida a una dosis de 2,5 mg/kg/día (dosis 5,4 veces mayor que la dosis clínica sobre una base de mg/m²). La administración de 1,5 mg/kg/día de Pramipexol a ratas preñadas durante el periodo de organogenesis (día 7 a 16 de la gestación) produjo una alta incidencia de la remoción total de embriones. El área bajo la curva del plasma en ratas dosificadas a ese nivel fue 4,3 veces mas grande que el área bajo la curva en humanos que recibieron 1,5 mg tres veces por día. Estos resultados se deben al efecto reductor de prolactina del Pramipexol, ya que la prolactina es necesaria para la implantación y mantenimiento del embarazo temprano en ratas (no conejos y humanos). Debido a la interrupción del embarazo y la pérdida temprana del embrión, no ha sido evaluado adecuadamente el potencial teratogenico del Pramipexol. No hubo evidencia de efectos adversos sobre el desarrollo embrionario-fetal luego de la administración de mas de 10 mg/kg/día a conejos.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELBA RUTOWICZ
APODERADA
... DNI N°: 18.097.492

Zv/aP5-13

MF version 01

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUND
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



preñados durante la organogenesis (ABCde plasma fue 71 veces mayor que la de humanos recibiendo 1,5 mg tres veces por día). El crecimiento postnatal fue inhibido en descendientes de ratas tratadas con 0,5 mg/kg/día (equivalente aproximadamente a la dosis clínica mas alta basada en mg/m²) o mayor que durante la ultima parte del embarazo y durante toda la lactancia. No hay estudios en humanos preñados.

Los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuestas humana, es por eso que el Pramipexol debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial es mayor que el riesgo potencial para el feto.

Si usted está tomando algún medicamento, está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Durante la precomercializacion de Pramipexol, pacientes con enfermedad de Parkinson temprana o avanzada fueron preparados para el ensayo. Además de la severidad y duración de la enfermedad, los dos grupos de estudio fueron diferenciados en el uso concomitante de Levodopa. Pacientes con enfermedad temprana no recibieron concomitantemente Levodopa durante el tratamiento de Pramipexol, todos los pacientes con Parkinson avanzado recibieron concomitantemente Levodopa. Las dos poblaciones pueden tener distintos riesgos de sufrir efectos adversos, por eso se presentan efectos adversos para las dos poblaciones separadamente.

Enfermedad de Parkinson temprana

En los tres ensayos de placebo-control doble-blindaje de pacientes con Parkinson temprano, el efecto adverso mas comúnmente observado (> 5%) que fue numéricamente mas frecuente en el grupo tratado con Pramipexol comprimido son nausea, mareos, somnolencia, insomnio, constipacion, astenia y alucinaciones. Aproximadamente el 12 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana y tratados con Pramipexol comprimido que participaron en el ensayo placebo-control doble-blindaje discontinuaron el tratamiento debido a los efectos adversos comparado con el 11 % de los pacientes que recibieron placebo. Los efectos adversos que mas comúnmente causaron la discontinuacion del tratamiento se relacionaron con el sistema nervioso: alucinaciones, mareos, somnolencia, síndrome extrapiramidal, dolor de cabeza y confusión, y sistema gastrointestinal: náusea

En la tabla siguiente aparecen los efectos adversos que surgen del tratamiento ocurridos en el ensayo de placebo-control doble-blindaje en la enfermedad de Parkinson temprana que fueron reportados por > 1 % de pacientes tratados con Pramipexol comprimido y son numéricamente mas frecuente que en el grupo placebo. En estos estudios los pacientes no recibieron concomitantemente Levodopa.

Efectos adversos	Pramipexol compr.N=388	Placebo N=235
Astenia	14	12
Edema General	5	3
Malestar	2	1
Reacción no evaluable	2	1
Fiebre	1	0

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097 492

Zv/aP6-13
MF version 01

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



<u>Sistema Digestivo</u>		
Nauseas	28	18
Constipación	14	6
Anorexia	4	2
Disfagia	2	
<u>Sistema metabólico y nutricional</u>		
Edema periferal	5	4
Disminución de peso	2	0
<u>Sistema nervioso</u>		
Mareo	25	24
Somnolencia	22	9
Insomnio	17	12
Alucinaciones	9	3
Confusión	4	1
Amnesia	4	2
Hipestesia	3	1
Distonia	2	1
Actasia	2	0
Anormalidades del pensamiento	2	0
Disminución de la libido	1	0
Mioclónica	1	0
Anormalidades en la visión	3	0
Impotencia	2	1

Enfermedad de Parkinson avanzada

En los cuatro ensayos de placebo-control doble-blindaje de pacientes con Parkinson avanzado, los efectos adversos más comunes (> 5%) que fueron numéricamente más frecuentes en el grupo tratado con Pramipexol comprimido y concomitante Levodopa son hipotensión postural, disquinesia, síndrome extrapiramidal, insomnio, mareos, alucinaciones, daño accidental, anomalías en el sueño, confusión, constipación, astenia, somnolencia, Distonia, anomalías en el andar, hipertonia, boca seca, amnesia, frecuencia urinaria.

Aproximadamente el 12 % de los pacientes con Parkinson avanzado que recibieron Pramipexol comprimido y concomitantemente Levodopa en los ensayos de placebo-control doble blindaje que por los efectos adversos suspendieron el tratamiento comparado con el 15 % de los pacientes que recibieron placebo y concomitantemente Levodopa. Los efectos adversos que más comúnmente causaron la discontinuidad del tratamiento están relacionados con el Sistema nervioso (alucinaciones, disquinesia, síndrome extrapiramidal, mareos, confusión y sistema cardiovascular, hipotensión). La tabla siguiente presenta los efectos adversos que surgen del tratamiento en los ensayos de placebo-control doble blindaje en el Parkinson avanzado que fueron reportados por más del 1 % de los pacientes tratados con Pramipexol comprimido y fueron numéricamente más frecuentes que el grupo placebo.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

Zv/aP7-13
MF version 01

LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



2388

Efectos adversos	Pramiprexol compr.N=260	Placebo N=264
Astenia	10	8
Edema General	4	3
Malestar	3	2
Daño accidental	17	15
Dolor de pecho	3	2
<u>Sistema Digestivo</u>		
Constipación	10	9
Boca seca	7	3
<u>Sistema metabólico y nutricional</u>		
Edema periferal	2	1
Aumento de la creatina PK	1	0
<u>Sistema nervioso</u>		
Mareo	26	25
Somnolencia	9	6
Insomnio	27	22
Alucinaciones	17	4
Confusión	10	7
Amnesia	6	4
Hipertonia	7	6
Distonia	8	7
Acatasia	3	2
Anormalidades del pensamiento	3	2
Reacción paranoica	3	2
Anormalidades en el andar	7	5
Anormalidades en el sueño	11	10
Desordenes del dormir	1	0
Síndrome extrapiramidal	47	31
Desordenes de la piel	2	1
<u>Sistema respiratorio</u>		
Disnea	4	3
Rinitis	3	1
Neumonía	2	0
Anormalidades en la acomodación	4	2
Diplopia	1	0
Anormalidades en la visión	3	1

LABORATORIO LKM S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI N°: 18.097.492

Zv/aP8-13
 MF version 01

LABORATORIO LKM S.A
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230



<u>Sistema urogenital</u>		
Frecuencia urinaria	6	3
Infección tracto urinario	4	3
Incontinencia urinaria	2	1
<u>Sistema cardiovascular</u>		
Hipotensión postural	53	48

ABUSO Y DROGADEPENDENCIA

El Pramipexol no es una sustancia controlada.

No ha sido estudiado sistemáticamente en animales o humanos el potencial de abuso, tolerancia y dependencia física del Pramipexol. Sin embargo, en un modelo de ratas sobre la auto administración de cocaína, el Pramipexol tiene poco o ningún efecto.

SOBREDOSIS

No se han informado casos de sobredosis no tratada y no se conocen antídotos para la sobredosis de agonistas dopaminérgicos. Si existieran signos de estimulación del sistema nervioso central, se aconseja la indicación de agentes neurolépticos (Fenotiazinas o Butirofenonas). El tratamiento por sobredosis puede requerir lavado gástrico acompañado por tratamientos generales, como hidratación intravenosa y monitoreo electrocardiográfico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Información para pacientes: los pacientes deben estar en conocimiento del potencial de los efectos de sedación asociados con Pramipexol, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido mientras realiza la actividades diarias. Debido a que la somnolencia es una reacción adversa frecuente con potencial de consecuencias serias, los pacientes no deben manejar autos o desarrollar actividades potencialmente peligrosas. Los pacientes deben saber que el aumento de la somnolencia o los episodios de quedarse dormido durante actividades diarias son experiencias que pueden producirse en cualquier momento del tratamiento y por lo tanto no deben realizar ninguna actividad potencialmente peligrosa hasta no haber consultado a su médico.

Debido a los posibles efectos adversos, se debe aconsejar a los pacientes de no tomar otras medicaciones sedantes o alcohol en combinación con Pramipexol.

Los pacientes pueden desarrollar hipotensión postural con o sin síntomas tales como, cansancio, náuseas o desmayo. La Hipotensión puede ocurrir más frecuentemente durante el inicio de la terapia

Las pacientes deben notificar inmediatamente a su médico si quedan embarazadas o están intentando estarlo.

Debido a que el Pramipexol puede llegar a excretarse en la leche humana, las pacientes deben notificar a su médico si están en etapa de lactancia.

LABORATORIO LKM S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

DNI N°: 18.097.492

Zv/aP9-13

MF version 01

W. W. W.
LABORATORIO LKM S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



2398

PRESENTACION

AROLTEX 0,125: envase conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 240, 500 comprimidos, las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

AROLTEX 0,25: envase conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 240, 500 comprimidos, las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

AROLTEX 1,00: envase conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 240, 500 comprimidos, las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Protegido de la luz y de la humedad.

MEDICAMENTO:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas"

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO Nº 49.370

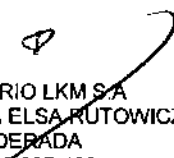
Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428 AUN) C.A.B.A.
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaborado en Virgilio 844, C. A. de Bs. As.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."


ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

CODIGO ATC: NO4B C

Fecha de última revisión: Enero de 2010


LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 26.097.492

Zv/aP10-13
MF version 01


LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



2388

PROYECTO DE ROTULO
AROLTEX 0.125
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 0.125mg
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido de **AROLTEX 0.125** contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato	0.125 mg
Lactosa monohidrato	48,845 mg
Celulosa microcristalina pH 101	30.113 mg
Almidón glicolato de sodio	7,920 mg
Polivinil pirrolidona k-30	1.980 mg
Dióxido de silicio coloidal 200	0.072 mg
Óxido de hierro amarillo	0.045 mg
Estearato de magnesio	0.900 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto

CONTENIDO:

10 comprimidos *

CONSERVACIÓN

Consérvese en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Protegido de la luz y de la humedad.

MEDICAMENTO:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas"

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 49370


Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438(C1428 AUN) C.A.B.A.
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaborado en Virgilio 844, C. A. de Bs. As.

Lote N°:

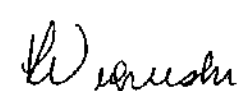
Vencimiento:

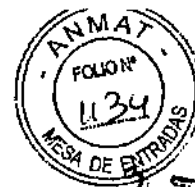
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para presentaciones por 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 240, 500 comprimidos, las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.


LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

Zv/aP11-13
MF version 01


LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



2388

PROYECTO DE ROTULO

AROLTEX 0.25

PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 0.25mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada comprimido de **AROLTEX 0.25** contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato	0.250 mg
Lactosa monohidrato	97.690 mg
Celulosa microcristalina pH 101	60.226 mg
Almidón glicolato de sodio	15.840 mg
Polivinil pirrolidona k-30	3.960 mg
Dióxido de silicio coloidal 200	0.144 mg
Óxido de hierro amarillo	0.090 mg
Estearato de magnesio	1.800 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto

CONTENIDO:

10 comprimidos *

CONSERVACIÓN

Consérvese en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Protegido de la luz y de la humedad.

MEDICAMENTO:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas"

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 49370

Laboratorio LKM S.A.

Artilleros 2438(C1428 AUN) C.A.B.A.

Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.

Elaborado en Virgilio 844, C. A. de Bs. As.

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para presentaciones por 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 240, 500 comprimidos, las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

Zv/aP12-13
MF version 01

LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



2388

PROYECTO DE ROTULO

AROLTEX 1.00

PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 1.00mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada comprimido de **AROLTEX 1** contiene:

Pramipexol diclorhidrato monohidrato	1.000 mg
Lactosa anhidra	132.580 mg
Celulosa microcristalina pH 101	64.450 mg
Almidón glicolato de sodio	41.440 mg
Polivinil pirrolidona k-30	5.550 mg
Dióxido de silicio coloidal	2.610 mg
Óxido de hierro amarillo	0.120 mg
Estearato de magnesio	2.250 mg

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto

CONTENIDO:

10 comprimidos *

CONSERVACIÓN:

Consérvese en su envase original a temperatura inferior a 30°C. Protegido de la luz y de la humedad.

MEDICAMENTO:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas"

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 49370

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438(C1428 AUN) C.A.B.A.
Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaborado en Virgilio 844, C. A. de Bs. As.

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para presentaciones por 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 240, 500 comprimidos, las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

LABORATORIO LKM S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

W. Zigmud
LABORATORIO LKM S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Zv/aP13-13
MF version 01