Quera
dicloridrato de pramipexol

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimidos
0,125 mg, 0,25 mg e 1,0 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Quera
dicloridrato de pramipexol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos de 0,125 mg
Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos de 0,25 mg
Embalagens contendo 30 comprimidos de 1,0 mg

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 0,125 mg contém:
dicloridrato de pramipexol monoidratado .....0,125 mg
(Equivalente a 0,088 mg de pramipexol)
Excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: manitol, amido, dióxido de silício, povidona e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 0,25 mg contém:
dicloridrato de pramipexol monoidratado.....0,25 mg
(Equivalente a 0,18 mg de pramipexol)
Excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: manitol, amido, dióxido de silício, povidona e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 1,0 mg contém:
dicloridrato de pramipexol monoidratado.....1,0 mg
(Equivalente a 0,7 mg de pramipexol)
Excipiente q.s.p. ..... 1 comprimido
Excipientes: manitol, amido, dióxido de silício, povidona e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Quera (dicloridrato de pramipexol) 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 ascendente 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 incluíram alterações a partir do basal nos componentes individuais da UPDRS, estadiamento de Hoenh 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 frequência 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 subescores 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 subescores 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 Hoenh 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 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 pramipexol foi avaliada em 4 estudos controlados com placebo em aproximadamente 1.000 pacientes com

Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) de moderada a 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 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 grave.

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 (U05-1394-01).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O dicloridrato de pramipexol 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.

O dicloridrato de pramipexol 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 dopaminérgicos da degeneração devido à isquemia ou à neurotoxicidade induzida por metanfetamina.

O preciso mecanismo de ação de dicloridrato de pramipexol 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 dopaminérgico. 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 voluntários sadios onde a titulação da dose foi feita em tempo menor do que o preconizado normalmente, empregando-se comprimidos de liberação prolongada de dicloridrato de pramipexol (a cada 3 dias) até 4,5 mg/dia, observou-se aumento 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 extensão da absorção.

O pramipexol apresenta cinética linear e variação relativamente pequena entre os níveis plasmáticos individuais, independentemente da forma farmacêutica. 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).

Em humanos, 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 ^{14}C 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

Insuficiência Renal

Ao prescrever **Quera** (dicloridrato de pramipexol) para pacientes com insuficiência renal, sugere-se redução da dose de acordo com o item "8. Posologia e Modo de usar.".

Alucinações

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 foram mais frequentes quando o dicloridrato de pramipexol foi administrado em associação com levodopa em pacientes com doença de Parkinson em estágio avançado do que quando administrado como monoterapia em pacientes com doença de Parkinson em 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.
Os pacientes devem estar cientes de que podem ocorrer alucinações, o que pode afetar negativamente a capacidade de dirigir.

Comportamento anormal (refletindo sintomas de distúrbios de controle de impulso e comportamentos compulsivos)
Os pacientes e cuidadores devem estar cientes de que foram relatados casos de comportamentos anormais (refletindo sintomas de transtornos do controle de impulsos e compulsões) em pacientes tratados com medicamentos com ação dopaminérgica como, por exemplo, compulsão alimentar e por compras, hipersexualidade e jogo patológico. Nestes casos, deve-se considerar a redução gradativa da dose ou mesmo a descontinuação.

Pacientes com distúrbios psicóticos
Pacientes com distúrbios psicóticos devem ser tratados com agonistas de dopamina somente se os benefícios potenciais superarem os riscos. A coadministração de antipsicóticos com pramipexol não é recomendável, uma vez que se pode esperar efeitos antagonistas da dopamina.

Manifestação súbita de sono e sonolência
Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao dicloridrato de pramipexol, 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 o dicloridrato de pramipexol 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.

Hipotensão Postural
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 dopaminérgico.

Distonia
Pacientes com doença de Parkinson podem apresentar distonia axial como torcicolo anterior (antecolo), camptocormia (flexão anterior da coluna lombar) ou pleurotótono (flexão lateral do corpo - Síndrome de Pisa). A distonia tem sido ocasionalmente relatada após o início do tratamento com agonistas dopaminérgicos incluindo pramipexol, embora uma clara relação causal não tenha sido estabelecida. A distonia também pode ocorrer vários meses após o início ou ajuste da medicação. Em caso de distonia, o regime da medicação dopaminérgica deve ser revisto e um ajuste deve ser considerado.

Descontinuação do tratamento na Doença de Parkinson
Foram relatados sintomas sugestivos de uma síndrome neuroléptica maligna após a interrupção abrupta do tratamento dopaminérgico.

Síndrome de abstinência medicamentosa
Foram relatados casos da síndrome de abstinência medicamentosa durante ou após a descontinuação do uso de agonistas dopaminérgicos, incluindo pramipexol. Os fatores de risco podem incluir alta exposição dopaminérgica cumulativa. Os sintomas de abstinência não respondem à levodopa e podem incluir apatia, ansiedade, depressão, fadiga, transpiração e dor. Antes da descontinuação, os pacientes devem ser informados sobre o potencial surgimento dos sintomas de abstinência medicamentosa e monitorados de perto durante e após a descontinuação do medicamento. No caso da manifestação de sintomas severos de abstinência, deve-se considerar a re-administração temporária de um agonista dopaminérgico na dose eficaz mais baixa.

Melanoma
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 a outros fatores, como os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson. Por estas razões, aconselha-se que pacientes e médicos monitorem a ocorrência de melanoma ao utilizarem pramipexol ou outros medicamentos dopaminérgicos.

Alterações na retina em ratos albinos
Observaram-se alterações patológicas (degeneração e perda de células fotorreceptoras) na retina de ratos albinos em um 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 potencial deste efeito em humanos, porém, não se pode negligenciá-lo porque pode envolver a ruptura de um mecanismo que ocorre em todos os vertebrados (descamação do disco).

Aumento dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas
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 estudo 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). O tratamento com dicloridrato de pramipexol deverá ser iniciado com a dose recomendada de 0,125 mg e só poderá ser aumentada para a dose máxima diária de 0,75 mg, se for necessário um alívio adicional dos sintomas (veja item 8. POSOLOGIA E MODO DE USO). Antes do tratamento, pacientes devem ser informados que pode ocorrer aumento da SPI. Devem ser monitorados regularmente para verificar a ocorrência de aumento. Se ocorrer aumento da SPI, a adequação do tratamento com pramipexol de ser revista e deve ser considerado o ajuste de dose ou descontinuação do tratamento.

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

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas
Os pacientes devem estar cientes de que podem ocorrer alucinações, o que pode afetar negativamente a capacidade de dirigir. Os pacientes devem ser advertidos sobre os potenciais efeitos sedativos associados ao dicloridrato de pramipexol, incluindo sonolência e a possibilidade de manifestação súbita de sono (hipersonia não orgânica) durante a realização das atividades diárias.

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 homens. 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.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, até que tenha experiência suficiente com dicloridrato de pramipexol para estimar se terá algum prejuízo do seu desempenho mental e/ou motor, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez: Ainda não se investigaram os efeitos na gravidez e lactação em humanos. O pramipexol não foi teratogênico em ratos e coelhos, mas, em ratos, doses tóxicas à mãe foram embriotóxicas. O dicloridrato de pramipexol somente deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.
Lactação: A excreção do dicloridrato de pramipexol no leite de lactantes ainda não foi estudada. Em ratas, a concentração do fármaco foi maior no leite materno do que no plasma. Como o tratamento com dicloridrato de pramipexol inibe a secreção da prolactina em humanos, espera-se que ocorra inibição da lactação. Consequentemente, o dicloridrato de pramipexol não deve ser utilizado durante a amamentação.
Fertilidade: Os efeitos na fertilidade humana ainda não foram estudados. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na fertilidade masculina.

O dicloridrato de pramipexol 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 em humanos que o pramipexol se liga às proteínas plasmáticas em uma extensão muito baixa (< 20%) e apresenta pouca biotransformação. Portanto, é improvável que ocorram interações com outros medicamentos que afetam a ligação com proteínas plasmáticas ou a eliminação por biotransformação.

Medicamentos que inibem a secreção ativa dos túbulos renais de fármacos de pH básico (catiônicos), tais como cimetidina, ou que sejam eliminados por meio da secreção ativa dos túbulos renais podem interagir com o dicloridrato de pramipexol, 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. Não foi avaliada 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.

Medicamentos antipsicóticos
A coadministração de medicamentos antipsicóticos com pramipexol não é recomendada, uma vez que se pode esperar efeitos antagonistas de dopamina.
Durante o aumento da dose de dicloridrato de pramipexol 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 dicloridrato de pramipexol, qualquer outro medicamento sedativo ou álcool e medicamentos que aumentem os níveis plasmáticos de pramipexol (por exemplo, cimetidina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade de **Quera** (dicloridrato de pramipexol) é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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.

Características físicas /organolépticas do medicamento
O comprimido de **Quera** (dicloridrato de pramipexol) de 0,125mg é branco, circular e plano.
O comprimido de **Quera** (dicloridrato de pramipexol) de 0,25 mg é branco, oblongo, biconvexo e sulcado.
O comprimido de **Quera** (dicloridrato de pramipexol) de 1,0 mg é branco, circular, plano e sulcado.

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 intoleráveis, a dose deve ser aumentada até que se atinja o máximo efeito terapêutico.

Esquema posológico ascendente de dicloridrato de pramipexol		
Semana	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 no intervalo entre 0,375 mg/dia e a dose máxima de 4,5 mg/dia. Nos 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 impede 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 dicloridrato de pramipexol como no tratamento de manutenção subsequente, a fim de evitar hiperestimulação dopaminérgica.

• **Pacientes com insuficiência 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 frequência da dose;
- Pacientes com depuração de creatinina entre 20 e 50 mL/min: a dose diária inicial de dicloridrato de pramipexol 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 dicloridrato de pramipexol não deve ser excedida;
- Pacientes com depuração de creatinina menor que 20 mL/min: a dose diária de dicloridrato de pramipexol deve ser administrada em dose única, iniciando-se com doses de 0,125 mg/dia. A dose máxima diária de 1,5 mg de dicloridrato de pramipexol não deve ser excedida.

Se a função renal diminuir durante o tratamento de manutenção, reduzir a dose diária de dicloridrato de pramipexol 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 dicloridrato de pramipexol. 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 insuficiência hepática**: não se considera necessário reduzir a dose.

Síndrome das Pernas Inquietas
A dose inicial recomendada de dicloridrato de pramipexol é 0,125 mg uma vez ao dia, 2 a 3 horas antes de dormir. Para pacientes com sintomatologia adicional a dose pode ser aumentada ou ajustada a cada 4-7 dias, até no máximo de 0,75 mg por dia de acordo com a tabela abaixo:

Esquema posológico ascendente de dicloridrato de pramipexol	
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**: o dicloridrato de pramipexol 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 insuficiência renal**: a eliminação de dicloridrato de pramipexol é dependente da função renal e está intimamente relacionada à depuração de creatinina. Com base em estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal, pacientes com depuração de creatinina acima de 20 mL/min não necessitam de redução da dose diária. O uso de dicloridrato de pramipexol em pacientes portadores de SPI com disfunção renal não foi estudado.

• **Pacientes com insuficiência hepática**: não há necessidade de redução da dose, já que aproximadamente 90% do princípio ativo absorvido é excretado através dos rins.

A segurança e eficácia de pramipexol não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com até 18 anos.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Doença de Parkinson:

• Reações muito comuns (>1/10): tontura, discinesia, sonolência e 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 e perda de peso incluindo 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 súbito do sono, síncope, dispneia, soluços, hipersensibilidade, prurido, erupção cutânea (*rash)* e 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, torcicolo anterior (antecolo), e a síndrome de abstinência medicamentosa (síndrome de abstinência de agonistas de dopamina).

Síndrome das Pernas Inquietas:

• Reação muito comum (>1/10): náusea e aumento dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas.

• Reações comuns (>1/100 e ≤1/10): sonhos anormais, insônia, tontura, cefaleia, sonolência, constipação, vômito e fadiga.

• Reações incomuns (>1/1.000 e ≤1/100): confusão, alucinações, aumento ou diminuição da libido, inquietação, discinesia, início súbito do sono, síncope, distúrbios visuais incluindo diplopia, visão embaçada e acuidade visual reduzida, hipotensão, dispneia, soluços, prurido, erupção cutânea (*rash*), hipersensibilidade, edema periférico, perda de peso incluindo perda de apetite e 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 e por compras, mania, delírio, hiperfagia, hipersexualidade, paranoia, jogo patológico, amnésia, hipercinesia, falência cardíaca, torcicolo anterior (antecolo) e a síndrome de abstinência medicamentosa (síndrome de abstinência de agonista de dopamina).

A incidência de hipotensão em comparação com placebo em pacientes sob tratamento com dicloridrato de pramipexol não aumentou. Contudo, em alguns pacientes, pode ocorrer hipotensão no início do tratamento, principalmente quando o aumento da dose de dicloridrato de pramipexol é muito rápido. O dicloridrato de pramipexol 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. Alguns desses pacientes não relataram sinais de preocupação como sonolência, o que é comum em pacientes tomando pramipexol, 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.

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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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, vômitos, 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 neuroléptico. 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
Registro: 1.0298.0526
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/09/2025.

R_0526_02-1