

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pramipexol NORMON 0,18 mg comprimidos EFG.  
Pramipexol NORMON 0,7 mg comprimidos EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de pramipexol NORMON 0,18 mg contiene 0,18 mg de pramipexol base, equivalentes a 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

Cada comprimido de pramipexol NORMON 0,7 mg contiene 0,7 mg de pramipexol base, equivalentes a 1 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato.

*Nota:* Las dosis de pramipexol publicadas en la bibliografía hacen referencia a la forma sal. Por lo tanto, las dosis de pramipexol se expresarán tanto en forma de base como de sal (entre paréntesis).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Pramipexol NORMON 0,18 mg: los comprimidos son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, ranurados y con serigrafía “P 0.18”. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Pramipexol NORMON 0,7 mg: los comprimidos son de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos, ranurados y con serigrafía “P 0.70”. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pramipexol está indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en asociación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas en las que el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones “on/off”).

Pramipexol está indicado en adultos en el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave, hasta una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) (ver sección 4.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Enfermedad de Parkinson

La dosis diaria debe dividirse en dosis iguales, tres veces al día.

##### Tratamiento inicial:

Las dosis deben aumentarse gradualmente, partiendo de una dosis inicial diaria de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal), que se incrementará cada 5-7 días. Siempre que los pacientes no experimenten reacciones adversas intolerables, la dosis debe titularse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de escalada de dosis de pramipexol				
Semana	Dosis	Dosis diaria total	Dosis	Dosis diaria total

	(mg de base)	(mg de base)	(mg de sal)	(mg de sal)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si es necesario un incremento de dosis adicional, la dosis diaria se debe aumentar en 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) a intervalos semanales, hasta una dosis máxima de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) por día.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la incidencia de somnolencia aumenta con dosis superiores a 1,5 mg (de sal) por día (ver sección 4.8).

#### Tratamiento de mantenimiento:

La dosis individual debe estar comprendida entre 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) y un máximo de 3,3 mg de base (4,5 mg de sal) diarios. Durante el aumento progresivo de dosis en ensayos pivotaes, la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1,1 mg de base (1,5 mg de sal).

Ajustes adicionales en la dosificación deben realizarse en base a la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. En los ensayos clínicos, aproximadamente un 5% de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis de pramipexol superiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal) al día en pacientes en los cuales se pretenda una reducción del tratamiento con levodopa. Se recomienda una reducción de la dosis de levodopa, tanto durante la escalada de dosis como durante el tratamiento de mantenimiento con pramipexol, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

#### Interrupción del tratamiento:

La suspensión brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome neuroléptico maligno o de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. Por lo tanto, la dosis de pramipexol deberá disminuirse en etapas de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá en etapas de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) por día (ver sección 4.4). No obstante, puede aparecer síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina durante la reducción progresiva y puede ser necesario un aumento temporal de la dosis antes de reanudar la reducción progresiva (ver sección 4.4).

#### Posología en pacientes con insuficiencia renal:

La eliminación del pramipexol depende de la función renal. Para iniciar el tratamiento, se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min no requieren una reducción de la dosis diaria o de la frecuencia de la dosis.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de pramipexol de 0,176 mg base (0,25 mg de sal) debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,57 mg de pramipexol base (2,25 mg de sal).

En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min, la dosis diaria de pramipexol debe administrarse como dosis única, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) diarios. No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,1 mg de pramipexol base (1,5 mg de sal).

Si la función renal se deteriora durante el tratamiento de mantenimiento, la dosis diaria de pramipexol debe reducirse en el mismo porcentaje con que disminuye el aclaramiento de creatinina, es decir, si el aclaramiento de creatinina desciende en un 30%, la dosis diaria de pramipexol debe reducirse también en un 30%. La dosis diaria puede administrarse fraccionada en dos tomas, si el aclaramiento de creatinina oscila entre 20 y 50 ml/min y en una única toma, si el aclaramiento de creatinina es inferior a 20 ml/min.

#### Posología en pacientes con insuficiencia hepática:

Es probable que no sea necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática, ya que aproximadamente el 90% del principio activo absorbido se excreta a través del riñón. Sin embargo, la influencia potencial de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de pramipexol no ha sido investigada.

#### Posología en niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pramipexol NORMON en niños menores de 18 años. El uso de Pramipexol NORMON en la población pediátrica para la indicación de la enfermedad de Parkinson no es relevante.

#### **Síndrome de Piernas Inquietas**

La dosis inicial recomendada de pramipexol es de 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) administrada una vez al día, 2-3 horas antes de acostarse. En los pacientes que requieran un alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4-7 días hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día (como se muestra en la siguiente tabla).

Pauta posológica de pramipexol		
Etapa de titulación	Dosis única diaria por la noche (mg de base)	Dosis única diaria por la noche (mg de sal)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* si es necesario		

La respuesta del paciente se debe evaluar después de tres meses de tratamiento y se debe reconsiderar la necesidad de continuar el tratamiento. Si el tratamiento se interrumpe más de unos pocos días debe reiniciarse titulando la dosis tal y como se indica arriba.

#### Interrupción del tratamiento:

Dado que la dosis diaria para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) no superará los 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), el tratamiento con pramipexol se puede interrumpir sin necesidad de disminución gradual de la dosis. En un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración, se observaron fenómenos de rebote de los síntomas del SPI (empeoramiento de la gravedad de los síntomas en comparación a los niveles basales) en el 10% de los pacientes (14 de 135) tras una repentina interrupción del tratamiento. Este efecto fue similar en todas las dosis.

#### Posología en pacientes con insuficiencia renal:

La eliminación de pramipexol depende de la función renal. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min no requieren reducción de la dosis diaria.

No se ha estudiado el uso de pramipexol en pacientes en hemodiálisis o en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Posología en pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática ya que aproximadamente el 90% del principio activo absorbido se excreta a través del riñón.

#### Posología en niños y adolescentes:

Pramipexol no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### **Síndrome de Tourette**

#### Posología en niños y adolescentes:

Pramipexol no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Pramipexol no debe usarse en niños o adolescentes con síndrome de Tourette debido a que el balance riesgo-beneficio es negativo para este trastorno (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse por vía oral, tragándose con agua, y pueden tomarse con o sin alimento.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Cuando se prescriba pramipexol a pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal, se sugiere una reducción de la dosis según lo indicado en la sección 4.2.

##### Alucinaciones:

Las alucinaciones constituyen una reacción adversa conocida en el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Debe informarse a los pacientes de la posibilidad de que tengan alucinaciones (en su mayoría visuales).

##### Discinesia:

En el tratamiento combinado con levodopa de la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden producirse discinesias durante la titulación inicial de la dosis de pramipexol. Si esto sucede, debe disminuirse la dosis de levodopa.

##### Distonía:

Se ha notificado ocasionalmente distonía axial, incluidos antecolis, camptocormia y pleurotótonos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Parkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol. Aunque la distonía puede ser un síntoma de enfermedad de Parkinson, los síntomas de estos pacientes han mejorado tras la reducción o la retirada de pramipexol. En caso de distonía, se deberá revisar la medicación dopaminérgica y valorar un ajuste de la dosis de pramipexol.

##### Episodios de sueño repentino y somnolencia:

Se ha asociado la administración de pramipexol con la aparición de somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Se han notificado episodios poco frecuentes de sueño repentino durante las actividades diarias, en algunas ocasiones sin señales de aviso previas. Debe informarse a los pacientes de este efecto adverso y aconsejarles precaución en la conducción o utilización de máquinas durante el tratamiento con pramipexol. Los pacientes que han presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas durante el tratamiento con pramipexol. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debido a posibles efectos aditivos, deberá tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con pramipexol (ver secciones 4.5, 4.7 y 4.8).

##### Trastornos del control de los impulsos:

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de trastornos del control de impulsos en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden presentarse síntomas de trastornos del control de los impulsos incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo pramipexol. Si estos síntomas se desarrollan, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

##### Manía y delirio:

Se debe monitorizar regularmente el desarrollo de manía y delirio en los pacientes. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden presentarse manía y delirio en pacientes tratados con pramipexol. Si se desarrollan dichos síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción progresiva del tratamiento.

##### Pacientes con alteraciones psicóticas:

Los pacientes con alteraciones psicóticas sólo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.5).

##### Monitorización oftalmológica:

Se recomienda una monitorización oftalmológica a intervalos regulares o si se producen anomalías en la visión.

#### Enfermedad cardiovascular grave:

Debe tenerse precaución en caso de enfermedad cardiovascular grave. Se recomienda monitorizar la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática asociada a la terapia dopaminérgica.

#### Síndrome neuroléptico maligno:

Ante la interrupción brusca del tratamiento dopaminérgico, se han notificado síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.2).

#### Aumentación:

Los informes publicados indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicamentos dopaminérgicos puede resultar en una aumentación. La aumentación se refiere a una aparición más temprana de los síntomas por la noche (o incluso por la tarde), una intensificación de los síntomas y una propagación de los síntomas hasta afectar a otras extremidades. La aumentación fue investigada específicamente en un ensayo clínico controlado de más de 26 semanas de duración. Se observó aumentación en el 11,8 % de los pacientes del grupo de pramipexol (N=152) y en el 9.4% de los pacientes del grupo placebo (N=149). El análisis Kaplan-Meier del tiempo hasta la aumentación no mostró diferencias significativas entre los grupos de pramipexol y placebo.

#### Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

Se ha notificado SAAD con los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol (ver sección 4.8). Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, el pramipexol debe reducirse progresivamente (ver sección 4.2). Algunos datos sugieren que los pacientes con trastornos del control de los impulsos y los que reciben una dosis diaria alta y/o dosis acumuladas altas de agonistas de la dopamina pueden tener un riesgo mayor de desarrollo de SAAD. Los síntomas de abstinencia pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, cansancio, sudoración y dolor y no responden a la levodopa. Antes de reducir progresivamente e interrumpir el pramipexol, debe informarse a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia. Debe vigilarse estrechamente a los pacientes durante la reducción progresiva y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia intensos y/o persistentes, puede considerarse la readministración temporal de pramipexol con la dosis eficaz mínima.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Unión a proteínas plasmáticas:

La unión de pramipexol a las proteínas plasmáticas es muy baja (< 20%), al igual que el metabolismo en humanos. Por consiguiente, son improbables las interacciones con otros medicamentos que afecten a la unión a proteínas plasmáticas o a la eliminación metabólica. Como los anticolinérgicos se eliminan principalmente por vía metabólica, el potencial de interacciones es limitado, si bien la interacción con anticolinérgicos no se ha investigado. No se han observado interacciones farmacocinéticas de la selegilina y la levodopa con el pramipexol.

#### Inhibidores/competidores de la vía de eliminación renal activa:

La cimetidina redujo el aclaramiento renal del pramipexol en aproximadamente un 34%, presumiblemente debido a la inhibición del sistema de transporte secretor catiónico de los túbulos renales. Por lo tanto, los medicamentos sustratos o inhibidores de este mecanismo activo de eliminación renal, tales como cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, quinina y procainamida, pueden interactuar con el pramipexol, reduciendo el aclaramiento de uno o ambos medicamentos. Debe considerarse la

reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren conjuntamente con pramipexol.

#### Combinación con levodopa:

Cuando pramipexol se administre en combinación con levodopa, se recomienda reducir la dosis de levodopa y mantener constante la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos mientras se incrementa la dosis de pramipexol.

Debido a posibles efectos aditivos, debe tenerse especial precaución cuando los pacientes estén tomando otros medicamentos sedantes o alcohol, en combinación con pramipexol (ver secciones 4.4, 4.7 y 4.8).

#### Medicamentos antipsicóticos:

Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos antipsicóticos con pramipexol (ver sección 4.4), p. ej. si se puede esperar antagonismo.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. El pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres (ver sección 5.3). Pramipexol no debe administrarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, es decir, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

Debido a que el tratamiento con pramipexol inhibe la secreción de prolactina en el ser humano, cabe esperar una inhibición de la lactancia. No se ha estudiado la excreción de pramipexol en la leche materna en mujeres. En ratas, la concentración de radioactividad relacionada con el principio activo fue mayor en la leche que en el plasma.

Debido a la ausencia de datos en humanos, pramipexol no debe ser utilizado durante la lactancia. Sin embargo, si su uso es imprescindible, debe interrumpirse la lactancia.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto en la fertilidad en humanos. En estudios realizados en animales, pramipexol afectó a los ciclos estrales y redujo la fertilidad de las hembras tal y como se esperaba para un agonista dopaminérgico. Sin embargo, estos estudios no indicaron efectos dañinos directos o indirectos respecto a la fertilidad de los machos.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La administración de pramipexol puede tener una influencia relevante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

Los pacientes en tratamiento con pramipexol y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser advertidos de que no deben conducir o realizar actividades (p. ej. utilizar maquinaria) en las que una disminución del estado de alerta pudiera implicar un riesgo de daño grave o de muerte para ellos mismos u otros, hasta que dichos episodios de sueño recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver también secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas**

La mayoría de las reacciones adversas normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

En base al análisis agrupado de los ensayos controlados con placebo, que incluyen un total de 1.923 pacientes tratados con pramipexol y 1.354 pacientes con placebo, se notificaron reacciones adversas frecuentes en ambos grupos. El 63% de los pacientes con pramipexol y el 52% de los pacientes con placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

Las reacciones adversas se enumeran dentro de los intervalos de frecuencia (número de pacientes en los que se prevé que se presentará una reacción adversa) según la clasificación por órganos y sistemas, según las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Enfermedad de Parkinson, reacciones adversas más frecuentes:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ( $\geq 5\%$ ) en pacientes con enfermedad de Parkinson, más frecuentes con tratamiento con pramipexol que con placebo, fueron náuseas, discinesia, hipotensión, mareo, somnolencia, insomnio, estreñimiento, alucinaciones, dolor de cabeza y fatiga. La incidencia de somnolencia se incrementa a dosis superiores a 1,5 mg de pramipexol sal por día (ver sección 4.2). Una reacción adversa más frecuente en combinación con levodopa fue la discinesia. La hipotensión puede producirse al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de pramipexol se titula demasiado rápido.

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson

Sistema corporal	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			neumonía		
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética <sup>1</sup>		
Trastornos psiquiátricos		insomnio alucinaciones sueños anormales confusión  síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones	compulsión ludopatía inquietud hipersexualidad delusión trastornos de la libido paranoia delirio ingesta compulsiva <sup>1</sup> hiperfagia <sup>1</sup>	manía	
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia mareo discinesia	cefalea	episodios de sueño repentino amnesia hipercinesia síncope		
Trastornos oculares		alteraciones visuales incluyendo diplopía visión borrosa disminución de la agudeza visual			



Trastornos cardíacos			insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>		
Trastornos vasculares		hipotensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo		
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga edema periférico			síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias		disminución de peso incluyendo pérdida de apetito	aumento de peso		

<sup>1</sup> Este efecto adverso se ha observado en la experiencia poscomercialización. Con una certeza del 95 %, la categoría de la frecuencia no es superior a poco frecuente, pero podría ser inferior. No es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia puesto que el efecto adverso no se registró en una base de datos de ensayos clínicos de 2.762 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pramipexol.

#### Síndrome de Piernas Inquietas, reacciones adversas más frecuentes:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ( $\geq 5\%$ ) en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas tratados con pramipexol fueron náuseas, dolor de cabeza, mareo y fatiga. Las náuseas y la fatiga se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con pramipexol (20,8% y 10,5%, respectivamente) que en hombres (6,7% y 7,3%, respectivamente).

Tabla 2: Síndrome de Piernas Inquietas

Sistema corporal	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			neumonía <sup>1</sup>	
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética <sup>1</sup>	
Trastornos psiquiátricos		insomnio sueños anormales	inquietud confusión alucinaciones	

			trastornos de la libido delusión <sup>1</sup> hiperfagia <sup>1</sup> paranoia <sup>1</sup> manía <sup>1</sup> delirio <sup>1</sup> síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones <sup>1</sup> (tales como: compra compulsiva, ludopatía, hipersexualidad, ingesta compulsiva)	
Trastornos del sistema nervioso		cefalea mareo somnolencia	episodios de sueño repentino síncope discinesia amnesia <sup>1</sup> hipercinesia <sup>1</sup>	
Trastornos oculares			alteraciones visuales incluyendo disminución de la agudeza visual diplopía visión borrosa	
Trastornos cardiacos			insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>	
Trastornos vasculares			hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga	edema periférico	síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias			disminución de peso incluyendo pérdida de apetito	

			aumento de peso	
--	--	--	-----------------	--

<sup>1</sup> Este efecto adverso se ha observado en la experiencia poscomercialización. Con una certeza del 95 %, la categoría de la frecuencia no es superior a poco frecuente, pero podría ser inferior. No es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia puesto que el efecto adverso no se registró en una base de datos de ensayos clínicos de 1.395 pacientes con síndrome de piernas inquietas tratados con pramipexol.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Somnolencia:

Pramipexol se asocia frecuentemente a somnolencia y se ha asociado con casos poco frecuentes de somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino (ver también sección 4.4).

##### Trastornos de la libido:

Pramipexol puede estar asociado poco frecuentemente a trastornos de la libido (aumento o disminución).

##### Trastornos del control de los impulsos:

Los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo pramipexol, pueden presentar ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva (ver también sección 4.4).

En un estudio transversal de casos y controles y cribado retrospectivo, incluyendo 3.090 pacientes con la enfermedad de Parkinson, el 13,6% de todos los pacientes recibiendo tratamiento dopaminérgico o no dopaminérgico, tuvieron síntomas de un trastorno del control de los impulsos durante los seis últimos meses. Los síntomas observados incluyen ludopatía, compra compulsiva, ingesta compulsiva y trastorno sexual compulsivo (hipersexualidad). Los posibles factores de riesgo independientes de presentar un trastorno del control de los impulsos, incluyeron tratamientos dopaminérgicos y dosis más altas de tratamientos dopaminérgicos, edades más jóvenes ( $\leq 65$  años), no estar casado e historial declarado de comportamiento ludopático en la familia.

##### Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

Pueden producirse efectos adversos no motores al reducir gradualmente la dosis o suspender los agonistas de la dopamina, incluido pramipexol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor (ver sección 4.4).

##### Insuficiencia cardíaca

Se ha notificado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con pramipexol durante los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización. En un estudio farmacoepidemiológico, se asoció el uso de pramipexol a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con el no uso de pramipexol (cociente de riesgos observado 1,86; IC 95 %, 1,21-2,85).

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Contactar: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de experiencia clínica con sobredosis masiva. Las reacciones adversas esperadas serían aquellas relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, incluyendo náuseas, vómitos, hipercinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión. No hay un antídoto establecido para la sobredosis de un agonista dopaminérgico. En caso de aparecer signos de estimulación del sistema nervioso central, puede estar indicado un agente neuroléptico. El tratamiento de la sobredosis puede requerir

medidas de soporte generales, así como lavado gástrico, administración de soluciones intravenosas, administración de carbón activado y monitorización electrocardiográfica.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, agonistas dopaminérgicos. Código ATC: N04B-C05.

#### Mecanismo de acción

El pramipexol es un agonista dopaminérgico con actividad intrínseca completa que se une con alta selectividad y especificidad a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2, con afinidad preferente por los receptores D3.

El pramipexol atenúa el déficit motor parkinsoniano por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. Estudios en animales han demostrado que el pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recambio de la dopamina.

Se desconoce el mecanismo de acción del pramipexol en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas. Existen evidencias neurofarmacológicas que sugieren la implicación principalmente del sistema dopaminérgico.

#### Efectos farmacodinámicos

En voluntarios humanos, se ha observado una reducción dosis-dependiente de la secreción de prolactina. En un ensayo clínico con voluntarios sanos en el que pramipexol comprimidos de liberación prolongada fue titulado más rápidamente (cada 3 días) de lo recomendado hasta 3,15 mg de pramipexol base (4,5 mg de sal) por día, se observó un aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca. Dichos efectos no se observaron en estudios con pacientes.

#### Eficacia clínica y seguridad en la enfermedad de Parkinson:

En pacientes, pramipexol alivia los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática. Los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron aproximadamente 1.800 pacientes en estadios I-V de Hoehn y Yahr tratados con pramipexol. De ellos, aproximadamente 1.000 se encontraban en los estadios más avanzados, recibían tratamiento concomitante con levodopa y sufrían complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de pramipexol en los ensayos clínicos controlados se mantuvo durante aproximadamente seis meses. En ensayos de continuación abiertos, de más de tres años de duración, no se observaron signos de disminución de la eficacia. En un ensayo clínico doble ciego controlado de 2 años de duración, el tratamiento inicial con pramipexol retrasó significativamente el comienzo de complicaciones motoras y redujo su aparición en comparación con el tratamiento inicial con levodopa. Este retraso en las complicaciones motoras con pramipexol debe ser sopesado frente a una mayor mejoría de la función motora con levodopa (medida según el cambio medio en la puntuación UPDRS). La incidencia total de alucinaciones y somnolencia fue generalmente superior en la fase de escalada de dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo diferencia significativa durante la fase de mantenimiento. Estos puntos deben ser considerados a la hora de comenzar el tratamiento con pramipexol en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

#### Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pramipexol en todos los grupos de la población pediátrica en enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### Eficacia clínica y seguridad en el Síndrome de Piernas Inquietas:

La eficacia de pramipexol se evaluó en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo en aproximadamente 1.000 pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a muy grave.

Las variables principales de eficacia fueron la variación media respecto al valor basal de la escala de evaluación del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y la impresión global clínica de mejoría (CGI-I). Para las dos variables principales se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con dosis de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg y 0,75 mg de pramipexol sal en comparación con placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, el valor basal de IRLS mejoró de 23,5 a 14,1 puntos para el placebo y de 23,4 a 9,4 puntos para pramipexol (dosis combinadas). La diferencia media ajustada fue de -4,3 puntos (IC 95%: -6,4; -2,1 puntos, valor  $p < 0,0001$ ). Las tasas de respuesta CGI-I (mejoradas, muy mejoradas) fueron 51,2% y 72,0% para placebo y pramipexol respectivamente (diferencia del 20% IC 95%: 8,1%; 31,8%,  $p < 0,0005$ ). La eficacia se observó con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) al día, después de la primera semana de tratamiento.

En un estudio de polisomnografía controlado con placebo durante 3 semanas, pramipexol redujo significativamente el número de movimientos periódicos de las extremidades mientras el paciente estaba acostado.

La eficacia se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo a más largo plazo. Tras 26 semanas de tratamiento, hubo una reducción media ajustada de la puntuación total de la escala IRLS de 13,7 y 11,1 puntos en los grupos de pramipexol y placebo, respectivamente, con una diferencia media de tratamiento de -2,6 estadísticamente significativa ( $p = 0,008$ ). Las tasas de respuesta CGI-I (moderadamente mejor, mucho mejor) fueron 50,3% (80/159) y 68,5% (111/162) para placebo y pramipexol, respectivamente ( $p = 0,001$ ), correspondientes a un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 6 (95% IC: 3,5; 13,4).

#### Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con pramipexol en uno o más grupos de la población pediátrica en Síndrome de Piernas Inquietas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### Eficacia clínica y seguridad en Síndrome de Tourette

La eficacia de pramipexol (0,0625-0,5 mg/día) en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años con síndrome de Tourette se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de dosis flexible, de 6 semanas de duración. Un total de 63 pacientes fueron aleatorizados (43 en pramipexol, 20 en placebo). La variable principal fue el cambio respecto al valor basal de la Puntuación Total de Tics (TTS) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). No se observaron diferencias para pramipexol en comparación al placebo tanto para la variable principal como para el resto de variables secundarias incluyendo la puntuación total YGTSS, la impresión global de mejoría del paciente (PGI-I), la impresión global clínica de mejoría (CGI-I), o las impresiones globales clínicas de gravedad de la enfermedad (CGI-S). Los efectos adversos presentes al menos en el 5% de los pacientes del grupo de pramipexol y los más comunes en pacientes tratados con pramipexol que en pacientes con placebo fueron: dolor de cabeza (27,9%, placebo 25,0%), somnolencia (7,0%, placebo 5,0%), náuseas (18,6%, placebo 10,0%), vómitos (11,6%, placebo 0,0%), dolor abdominal superior (7,0%, placebo 5,0%), hipotensión ortostática (9,3%, placebo 5,5%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), trastornos del sueño (7,0%, placebo 0,0%), disnea (7,0%, placebo 0,0%) e infecciones del tracto respiratorio superior (7,0%, placebo 5,0%). Otros efectos adversos que condujeron a la interrupción de la medicación del estudio para pacientes tratados con pramipexol fueron estado de confusión, trastornos del habla y agravamiento de la enfermedad (ver sección 4.2).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de la administración oral, la absorción del pramipexol es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90% y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre 1 y 3 horas. La administración conjunta con alimentos no redujo la magnitud pero sí la velocidad de absorción. El pramipexol muestra una cinética lineal y una variabilidad inter-individual limitada de los niveles en plasma.

### Distribución

En el ser humano, la unión a proteínas del pramipexol es muy baja (< 20%) y el volumen de distribución es grande (400 l). En la rata, se observaron elevadas concentraciones en tejido cerebral (aproximadamente 8 veces superiores en comparación con el plasma).

### Biotransformación

El pramipexol se metaboliza en el hombre sólo en pequeña proporción.

### Eliminación

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con C<sup>14</sup> se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2%. El aclaramiento total del pramipexol es aproximadamente de 500 ml/min y el aclaramiento renal aproximadamente de 400 ml/min. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en ancianos.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron que el pramipexol ejercía efectos funcionales que principalmente afectaban al SNC y al sistema reproductor de las hembras y probablemente eran el resultado de un efecto farmacodinámico excesivo del fármaco.

En el cerdo enano *minipig* se observaron disminuciones en la presión diastólica y sistólica y en la frecuencia cardiaca, y se percibió una tendencia a un efecto hipotensor en el mono.

Se han investigado en ratas y conejos los efectos potenciales del pramipexol sobre la función reproductora. El pramipexol no fue teratogénico en ratas ni en conejos pero resultó embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres. Debido a la selección de especies animales y a los limitados parámetros investigados, los efectos adversos del pramipexol sobre el embarazo y la fertilidad masculina no han sido totalmente dilucidados.

En ratas se ha observado un retraso en el desarrollo sexual (es decir, separación del prepucio y apertura vaginal). Se desconoce la relevancia en humanos.

El pramipexol no fue genotóxico. En un estudio de cancerogénesis, las ratas macho desarrollaron hiperplasia de las células de Leydig y adenomas, cuya explicación radica en el efecto inhibitor del pramipexol sobre la secreción de prolactina. Este hecho no es clínicamente relevante en el hombre. El mismo estudio también demostró que, a dosis de 2 mg/kg (de sal) y superiores, el pramipexol se asociaba a una degeneración de la retina en ratas albinas. Este último hallazgo no se observó en ratas pigmentadas, ni en un estudio de cancerogénesis de 2 años de duración en ratón albino ni en ninguna de las demás especies investigadas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Manitol (E-421), celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico (de patata), sílice coloidal, povidona y estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de Aluminio/Aluminio-poliamida-PVC. Cada envase contiene 30 ó 100 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos - Madrid (ESPAÑA)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Abril 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2022