

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pramipexol Mylan Pharmaceuticals 0,18 mg comprimidos EFG

Pramipexol Mylan Pharmaceuticals 0,7 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,18 mg de pramipexol.

Cada comprimido contiene 1,0 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,7 mg de pramipexol.

*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.

Dosis (mg sal)	Aspecto
0,25	Comprimido de blanco a blanquecino, 9,0 mm x 4,5 mm, biconvexo y de forma ovalada, marcado con 'PX2' en una cara del comprimido y 'M' en un lado de la ranura de la otra cara
1,0	Comprimido de blanco a blanquecino, 8,0 mm, redondo, plano, marcado con 'M' sobre 'PX4' en una cara del comprimido y ranurado en la otra cara.

Todos los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pramipexol Mylan Pharmaceuticals está indicado en adultos para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación 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 MYLAN Pharmaceuticals está indicado en adultos para el tratamiento sintomático del síndrome de las piernas inquietas idiopático de moderado a grave en dosis de hasta 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) (ver sección 4.2).

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### Enfermedad de Parkinson

La dosis diaria debe ser administrada 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 ser ajustada hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

Pauta de escalada de dosis de Pramipexol				
Semana	Dosis (mg de base)	Dosis diaria total (mg de base)	Dosis (mg de sal)	Dosis diaria total (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 debe ser aumentada 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 se incrementa con dosis superiores a 1,5 mg (de sal) diarios (ver sección 4.8).

#### *Tratamiento de mantenimiento*

La dosis individual de pramipexol 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 la escalada de dosis en estudios piloto, el comienzo de la eficacia se observó con una dosis inicial diaria de 1,1 mg de base (1,5 mg de sal). Se deben realizar ajustes adicionales 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, en pacientes en los cuales se pretenda una reducción del tratamiento con levodopa, pueden ser útiles las dosis de pramipexol superiores a 1,1 mg de base (1,5 mg de sal) al día. Se recomienda una reducción de la dosis de levodopa, tanto durante la escalada de dosis, como durante el tratamiento de mantenimiento con Pramipexol Mylan Pharmaceuticals, dependiendo de las reacciones de los pacientes individuales (ver sección 4.5).

#### *Interrupción del tratamiento*

La interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno o de síndrome de abstinencia a agonistas dopaminérgicos. Pramipexol debe 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). El síndrome de abstinencia a agonistas dopaminérgicos podría aparecer aun así durante la disminución en etapas y podría ser necesario aumentar temporalmente la dosis antes de retomar la disminución en etapas (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

La eliminación de 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 la frecuencia de las dosis.

En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de Pramipexol Mylan Pharmaceuticals debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día (0,176 mg de base/0,25 mg de sal diaria). 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 Mylan Pharmaceuticals 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 Mylan Pharmaceuticals 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 Mylan Pharmaceuticals 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.

#### *Insuficiencia hepática*

Es probable que no sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia 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 Mylan Pharmaceuticals no se ha estudiado.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Pramipexol Mylan Pharmaceuticals en niños menores de 18 años. No hay un uso relevante de pramipexol en la población pediátrica con enfermedad de Parkinson.

#### Síndrome de las piernas inquietas

La dosis inicial recomendada de Pramipexol MYLAN Pharmaceuticals es de 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) una vez al día 2-3 horas antes de acostarse. En el caso de pacientes que necesiten un alivio adicional de los síntomas, puede aumentarse la dosis cada 4-7 días hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) al día (como se muestra en la siguiente tabla).

<u>Pauta posológica de Pramipexol MYLAN Pharmaceuticals</u>		
<u>Ajuste de la dosis</u>	<u>Dosis nocturna una vez al día (mg de base)</u>	<u>Dosis nocturna una vez al día (mg de sal)</u>
<u>1</u>	<u>0,088</u>	<u>0,125</u>
<u>2*</u>	<u>0,18</u>	<u>0,25</u>
<u>3*</u>	<u>0,35</u>	<u>0,50</u>
<u>4*</u>	<u>0,54</u>	<u>0,75</u>

\*En caso necesario

Debe evaluarse la respuesta del paciente tras tres meses de tratamiento y debe replantearse la necesidad de continuar con el mismo. Si se interrumpe el tratamiento durante más de unos días, deberá reiniciarse según el ajuste de la dosis como se ha descrito anteriormente.

#### Interrupción del tratamiento

Dado que la dosis diaria para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas no superará los 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), puede interrumpirse la toma de Pramipexol MYLAN Pharmaceuticals sin disminuir la dosis de forma progresiva. En un estudio de 26 semanas comparado con placebo, se observó una reaparición de los síntomas del síndrome de las piernas inquietas (empeoramiento de la gravedad de los síntomas en comparación con los valores iniciales) en el 10% de los pacientes (14 de 135) tras una interrupción repentina del tratamiento. Se observó que este efecto era similar en todas las dosis.

#### Insuficiencia renal

La eliminación del pramipexol depende de la función renal. No es necesario reducir la dosis diaria de pacientes con un aclaramiento de la creatinina superior a 20 ml/min.

No se ha estudiado el uso de Pramipexol MYLAN Pharmaceuticals en pacientes sometidos a hemodiálisis ni en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, dado que alrededor del 90% del principio activo absorbido se excreta por los riñones.

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de Pramipexol MYLAN Pharmaceuticals en niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que no se dispone de suficientes datos acerca de su seguridad y eficacia.

#### Trastorno de Tourette

##### Población pediátrica

No se recomienda el uso de Pramipexol MYLAN Pharmaceuticals en niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que no se han determinado la seguridad ni la eficacia en esta población. No debe utilizarse Pramipexol MYLAN Pharmaceuticals en niños ni adolescentes que padezcan el trastorno de Tourette, ya que existe un equilibrio negativo entre los beneficios y los riesgos para este trastorno (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Administración oral.

Los comprimidos se deben tomar vía oral, tragar con agua, y se pueden tomar con o sin alimentos.

### **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 Mylan Pharmaceuticals a pacientes con enfermedad de Parkinson e 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. Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de sufrir alucinaciones (en su mayoría visuales).

#### Discinesia

Durante el tratamiento combinado con levodopa en la enfermedad de Parkinson avanzada, puede producirse discinesia en el ajuste 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 la 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 Mylan Pharmaceuticals.

Los pacientes que hayan presentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino no deben conducir o utilizar máquinas. Asimismo, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento. 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 4.5, 4.7 y 4.8).

#### Trastornos del control de los impulsos

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente sobre el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que pueden presentarse síntomas de trastornos del control de impulsos incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva y/o atracones e ingesta compulsiva, en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Pramipexol Mylan Pharmaceuticals. Si aparecen estos síntomas, debe considerarse una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

#### Manía y delirios

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

#### Pacientes con alteraciones psicóticas

Los pacientes con alteraciones psicóticas solo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los beneficios superan 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 postural 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).

#### Síndrome de abstinencia a agonistas dopaminérgicos (DAWS, por sus siglas en inglés)

Se ha descrito la aparición de DAWS con los agonistas dopaminérgicos como el pramipexol (ver sección 4.8). Para suspender el tratamiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson, se debe reducir gradualmente la dosis de pramipexol (ver sección 4.2). Los pocos datos de los que se dispone sugieren que los pacientes con trastornos del control de los impulsos y los que reciben una dosis diaria alta o dosis altas acumulativas de agonistas dopaminérgicos presentan un riesgo mayor de padecer DAWS. Los síntomas de la abstinencia pueden abarcar apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor, y no responden a la levodopa. Antes de disminuir en etapas e interrumpir la administración de pramipexol, es necesario informar a los pacientes de los posibles síntomas de abstinencia. Durante la disminución y la interrupción, debe monitorizarse a los pacientes con atención. En caso de que los síntomas de abstinencia sean graves o persistentes, puede ser necesario plantearse volver a administrar pramipexol a la dosis eficaz más baja.

#### Potenciación

Algunos informes en publicaciones científicas indican que el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas con medicamentos dopaminérgicos puede producir una potenciación. La potenciación hace referencia a una aparición más temprana de los síntomas durante la noche (o incluso durante la tarde), un aumento de estos y su extensión a otras extremidades. Se estudió la potenciación de forma específica en un estudio clínico comparado con placebo durante 26 semanas. Se observó potenciación en el 11,8% de los pacientes en el grupo tratado con pramipexol (N = 152) y en el 9,4% de los pacientes en el grupo con placebo (N = 149). Se observó potenciación en el 11,8% de los pacientes en el grupo tratado con pramipexol (N = 152) y en el 9,4% de los pacientes en el grupo con placebo (N = 149).

#### Pramipexol mylan contiene sodio

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%), y se ha observado un pequeño metabolismo en humanos. Por lo tanto, son improbables las interacciones con otros medicamentos que afecten a la unión a proteínas plasmáticas o a la eliminación por vía 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 existen interacciones farmacocinéticas con selegilina y levodopa.

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

La cimetidina redujo el aclaramiento renal de 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 que son 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 pramipexol. Debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren concomitantemente con Pramipexol Mylan Pharmaceuticals.

#### Combinación con levodopa

Cuando se administre pramipexol 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. 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 Mylan Pharmaceuticals 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 humanos, 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 materna que en el plasma.

Debido a la ausencia de datos en humanos, Pramipexol Mylan Pharmaceuticals no debe utilizarse 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 con animales, el 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 Mylan Pharmaceuticals puede tener una influencia relevante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

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

#### 4.8. Reacciones adversas

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.

La mayoría de las reacciones adversas al medicamento suelen aparecer al inicio del tratamiento y muchas de ellas suelen desaparecer incluso sin tener que interrumpirlo.

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 frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia desconocida (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 diarios (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 ajusta demasiado rápido.

**Tabla 1: Enfermedad de Parkinson**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	neumonía
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	alteración en la secreción de la hormona antidiurética <sup>1</sup>
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones; estado de confusión, alucinaciones, insomnio
Poco frecuentes	ingesta compulsiva <sup>1</sup> , compra compulsiva, delusión, hiperfagia <sup>1</sup> , hipersexualidad, trastornos de la libido, paranoia, ludopatía, inquietud, delirio
Raros	manía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	mareo, discinesia, somnolencia
Frecuentes	dolor de cabeza
Poco frecuentes	amnesia, hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y disminución de la agudeza visual

Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, hipo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas
Frecuentes	estreñimiento, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	hipersensibilidad, prurito, erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga, edema periférico
Frecuencia no conocida	síndrome de abstinencia a agonistas dopaminérgicos, con síntomas como apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	disminución de peso incluyendo disminución del apetito
Poco frecuentes	aumento de peso

<sup>1</sup> Este efecto adverso se ha observado en la experiencia postcomercialización. 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**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuente	neumonía
Trastornos endocrinos	
Poco frecuente	alteración en la secreción de la hormona antidiurética <sup>1</sup>
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones como la ingesta y la compra compulsiva, hipersexualidad y ludopatía <sup>1</sup> ; delusión <sup>1</sup> , hiperfagia <sup>1</sup> , paranoia <sup>1</sup> , confusión, alucinaciones, trastornos de la libido, inquietud, manía <sup>1</sup> , delirio <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	amnesia <sup>1</sup> , discinesia, hiperkinesia <sup>1</sup> , episodios de sueño repentino, síncope
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	alteraciones visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y disminución de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca <sup>1</sup>
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	disnea, hipo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas
Frecuentes	estreñimiento, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	hipersensibilidad, prurito, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga
Poco frecuentes	edema periférico
Frecuencia no conocida	síndrome de abstinencia a agonistas dopaminérgicos, con síntomas como apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	disminución de peso, incluyendo disminución del apetito, aumento de peso

<sup>1</sup> Este efecto adverso se ha observado en la experiencia postcomercialización. 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 determinadas reacciones adversas

#### 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 frecuente) a trastornos de la libido (aumento o disminución).

#### Trastornos del control de los impulsos

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Pramipexol Mylan Pharmaceuticals, se han observado signos patológicos de ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, ingesta y compra compulsiva (ver sección 4.4).

En un estudio transversal y retrospectivo de casos y controles, 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 dopaminérgicos

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 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 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: <https://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: N04BC05.

##### Mecanismo de acción

Pramipexol es un agonista dopaminérgico con actividad intrínseca completa que se une con alta selectividad y especificidad a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D<sub>2</sub>, con afinidad preferente por los receptores D<sub>3</sub>.

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 como tratamiento en casos de síndrome de las piernas inquietas. Existen pruebas neurofarmacológicas que indican la afectación del sistema dopaminérgico primario.

##### 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 Mylan Pharmaceuticals de liberación prolongada fue ajustado más rápidamente (cada 3 días) de lo recomendado hasta 3,15 mg de pramipexol base (4,5 mg de sal) diarios, 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 indicios 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 incidencia en comparación con el tratamiento inicial con levodopa. Este retraso en las complicaciones motoras con pramipexol debe ser sopesado frente a la 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 durante 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 de la obligación de presentar los resultados de los estudios con pramipexol en todos los subgrupos de población pediátrica con enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

#### Eficacia y seguridad clínicas en casos del síndrome de las piernas inquietas

Se evaluó la eficacia del pramipexol en cuatro estudios clínicos comparados con placebo en unos 1000 pacientes que padecían el síndrome de las piernas inquietas idiopático de moderado a muy grave. El cambio medio con respecto a los valores iniciales en la escala de valoración del síndrome de las piernas inquietas (IRLS) y la escala de impresión clínica global de mejora (CGI-I) fueron las medidas de la variable principal de eficacia. En el caso de ambos criterios de valoración primarios, se observaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en los grupos de dosis de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg y 0,75 mg de pramipexol sal en comparación con placebo. Tras 12 semanas de tratamiento, la puntuación inicial de la IRLS mejoró de 23,5 a 14,1 puntos para placebo y de 23,4 a 9,4 puntos para pramipexol (dosis combinadas). La diferencia de la media ajustada fue de -4,3 puntos (IC del 95% -6,4; -2,1 puntos, valor de  $p < 0,0001$ ). Las tasas de respuesta según la CGI-I (ha mejorado, ha mejorado mucho) fueron del 51,2% y del 72,0% para placebo y pramipexol, respectivamente (diferencia del 20%, IC del 95%: 8,1 %; 31,8%,  $p < 0,0005$ ).

Se observó eficacia con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) al día tras la primera semana de tratamiento. En un estudio de polisomnografía comparado con placebo de 3 semanas de duración, el pramipexol redujo de forma considerable la cantidad de movimientos periódicos de las piernas mientras los pacientes estaban en la cama.

Se evaluó la eficacia en un plazo más prolongado en un estudio clínico comparado con placebo. Tras 26 semanas de tratamiento, se produjo una reducción de la media ajustada en la puntuación total de la IRLS de 13,7 y 11,1 puntos en los grupos de pramipexol y placebo, respectivamente, con una diferencia de la media de tratamiento significativa ( $p = 0,008$ ) desde el punto de vista estadístico de -2,6. Las tasas de respuesta según la CGI-I (ha mejorado mucho, ha mejorado muchísimo) fueron del 50,3% (80/159) y del 68,5% (111/162) para placebo y pramipexol, respectivamente ( $p = 0,001$ ), correspondientes al número que es preciso tratar (NNT), de 6 pacientes (IC del 95%: 3,5; 13,4).

#### 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 uno o más grupos de la población pediátrica con el síndrome de las piernas inquietas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

#### Eficacia y seguridad clínicas en casos del trastorno de Tourette

La eficacia de pramipexol (0,0625-0,5 mg/día) con pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 6 y los 17 años con el trastorno de Tourette se evaluó en un estudio de 6 semanas de duración con enmascaramiento doble, aleatorizado, comparado con placebo y de dosis flexible. Se aleatorizó a un total de 63 pacientes (43 con pramipexol y 20 con placebo). El criterio de valoración principal se cambió con

respecto al inicial en la puntuación total de tics (TTS) de la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). No se observaron diferencias entre pramipexol y placebo tanto para el criterio de valoración principal como para cualesquiera criterios de valoración de eficacia secundarios, incluida la puntuación total de la YGTSS, la escala de impresión de mejora global del paciente (PGI-I), la escala de impresión clínica global de mejora (CGI-I) o la escala de impresiones clínicas globales de gravedad de la enfermedad (CGI-S). Los acontecimientos adversos observados en al menos el 5% de los pacientes en el grupo de pramipexol y con mayor frecuencia en pacientes tratados con pramipexol que los tratados 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 5,0%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), trastornos del sueño (7,0%, placebo 0,0%), disnea (7,0%, placebo 0,0%) e infección respiratoria de vías altas (7,0%, placebo 5,0%). Otros acontecimientos adversos significativos que comportaron la interrupción de la toma del medicamento objeto de estudio en pacientes tratados con pramipexol fueron el estado de confusión, trastornos del habla y un empeoramiento de la afección (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 concomitante con alimentos no redujo la magnitud de la absorción de pramipexol pero sí la velocidad de absorción. El pramipexol muestra una cinética lineal y una pequeña variabilidad interindividual 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).

### Metabolismo o Biotransformación

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  $C^{14}$  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.

### Absorción

Después de la administración oral, la absorción de 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 concomitante con alimentos no redujo la magnitud de la absorción de pramipexol, pero sí la

velocidad de absorción. Pramipexol muestra una cinética lineal y una pequeña variabilidad inter-individual 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).

### Metabolismo o Biotransformación

Pramipexol se metaboliza en el hombre solo en pequeña proporción.

### Eliminación

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con C14 se elimina a través del riñón, mientras que en las heces se detecta menos del 2%. El aclaramiento total de 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 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 de pramipexol.

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

Se han investigado en ratas y conejos los efectos potenciales de pramipexol sobre la función reproductora. 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 de pramipexol sobre el embarazo y la fertilidad masculina no han sido totalmente dilucidados.

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

Pramipexol no fue genotóxico. En un estudio de carcinogénesis, las ratas macho desarrollaron hiperplasia de las células de Leydig y adenomas, cuya explicación radica en el efecto inhibitorio de pramipexol sobre la secreción de prolactina. Este hallazgo no es clínicamente relevante en el hombre. El mismo estudio también demostró que, a dosis de 2 mg/kg (de sal) y superiores, 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 carcinogénesis 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)

Almidón de maíz pregelatinizado

Citrato sódico anhidro

Sílice, coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Hidroxipropilcelulosa  
Crospovidona Tipo A

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Frasco: Mantener el frasco bien cerrado para proteger su contenido de la luz.

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

Tiras blíster Aluminio/Aluminio que contienen 10, 20, 30, 60, 80, 90 o 100 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidad que contienen 30, 90, 100, 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom 2-4, 5ª planta  
08038 Barcelona  
España

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

Pramipexol Mylan Pharmaceuticals 0,18 mg comprimidos EFG      N° Registro: 72711

Pramipexol Mylan Pharmaceuticals 0,7 mg comprimidos EFG      N° Registro: 72713

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

Fecha de la primera autorización: 27/abril/2011 (0,18 mg), 06/abril/2011 (0,7 mg)

Fecha de la última renovación: 05/marzo/2015

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

06/2020