FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pramipexol Aristo 0,18 mg comprimidos EFG
Pramipexol Aristo 0,7 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Pramipexol Aristo 0,18 mg contiene 0,18 mg de pramipexol base (como 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato).

Cada comprimido de Pramipexol Aristo 0,7 mg contiene 0,7 mg de pramipexol base (como 1,0 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato).

Cada comprimido contiene 19.1 mg de almidón de maíz pregelatinizado.

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.

0,18 mg Comprimidos blancos, redondos, marcados en un lado con un "1" (uno), ranurados en el otro lado, sin defectos y con unas dimensiones de 6,0 ± 0,1 mm de diámetro y 3,0 mm ± 0,2 mm de espesor.

0,7 mg Comprimidos blancos, redondos, marcados en un lado con un "3" (tres), ranurados en el otro lado, sin defectos y con unas dimensiones de 6,0 ± 0,1 mm de diámetro y 3,0 mm ± 0,2 mm de espesor.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pramipexol Aristo está indicado en 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 defecto 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”).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Enfermedad de Parkinson
La posología diaria debe dividirse en dosis iguales, tres veces al día.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 efectos adversos intolerables, la dosis debe titularse hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo.

PAUTA DE ESCALADA DE DOSIS DE RAMIXOLE				
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 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 los tres ensayos pivotales, 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 (1,5 mg de sal). En la enfermedad de Parkinson avanzada, pueden ser útiles dosis superiores a 1,1 mg (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 interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de síndrome neuroléptico maligno o de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina. La dosis de 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). 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 50 ml/min, la dosis diaria inicial de pramipexol debe administrarse en dos tomas, comenzando con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) dos veces al día (0,176 mg 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 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 en que disminuye el aclaramiento de creatinina, es decir, si el aclaramiento de creatinina desciende en un 30%, la dosis diaria de pramipexol debe reducirse 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 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 del pramipexol no ha sido investigada.

Posología en niños y adolescentes

El pramipexol no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. No hay un uso relevante de pramipexol en población pediátrica en la enfermedad de Parkinson.

Sindrome 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 pacientes que requieren 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) al día (como se muestra en la siguiente tabla). Se debe usar la dosis mínima eficaz (ver sección 4.4 Aumento del síndrome de piernas inquietas).

PAUTA POSOLÓGICA ASCENDENTE 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 debe evaluarse después de 3 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 ha indicado anteriormente.

Interrupción del tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dado que la dosis diaria para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas no superara los 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) el tratamiento con pramipexol se puede interrumpir sin necesidad de disminuir gradualmente la dosis. En un ensayo clínico controlado con placebo de 26 semanas de duración, se observaron fenómenos de rebote de los síntomas del SPI en el 10% (14 de 135) de los pacientes (empeoramiento de la gravedad de los síntomas en comparación a los niveles basales) 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.

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

Sindrome de Tourette

Población pediátrica
Pramipexol no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y la 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 síndrome (ver sección 5.1).
Para dosis no ajustables/alcanzables con este medicamento, se encuentran disponibles otras concentraciones y medicamentos.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se prescriban comprimidos de 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 pleurototonos (síndrome de Pisa), en pacientes con enfermedad de Párkinson después de la dosis de inicio o tras el aumento progresivo de pramipexol. Aunque la distonía puede ser un síntoma de la enfermedad de Párkinson, los síntomas de estos pacientes han mejorado tras la reducción o la retirada del pramipexol. En caso de distonía, se deberá revisar la medicación dopaminérgica y valorar un ajuste de la dosis de pramipexol.

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 hayan experimentado 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 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 4.7 y 4.8).

Trastornos de control de los impulsos y comportamientos compulsivos
En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo pramipexol, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. Además, los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los pacientes pueden sufrir cambios de comportamiento. En estos casos se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

Síndrome de disregulación de dopamina
El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que tiene como consecuencia el uso excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos, incluido pramipexol. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SSD.

Pacientes con trastornos psicóticos
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 postural asociada a la terapia dopaminérgica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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.

Aumento del síndrome de piernas inquietas
El tratamiento del sindrome de piernas inquietas con pramipexol puede resultar en un aumento. El aumento 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.

El riesgo de aumento puede incrementarse con dosis más altas. Antes del tratamiento, se debe informar a los pacientes de que se puede producir un aumento y se les debe indicar que se pongan en contacto con su médico si experimentan síntomas de aumento. Si se sospecha de un aumento, se debe considerar la posibilidad de ajustar la dosis a la dosis mínima eficaz o de interrumpir el tratamiento con pramipexol (ver las secciones 4.2 y 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Unión a las 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.

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 interaccionar 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando pramipexol se administre en combinación con levodopa, se recomienda reducir la posología de levodopa y mantener constante la posología 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 sección 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 radiactividad relacionada con el principio activo fue mayor en la leche materna 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 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 puede tener una influencia relevante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pueden producirse alucinaciones o somnolencia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes tratados con pramipexol que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser advertidos de que no deben conducir o realizar actividades (por ejemplo utilizar maquinaria) en las que una disminución de su 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 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 placebo presentaron como mínimo una reacción adversa.

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

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 (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100; < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1.000; 1/100); raras (≥ 1/10.000; < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y 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 (≥ 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 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

Clasificación por órganos o sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco Frecuentes	neumonía
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos de control de los impulsos, estado de confusión, alucinaciones, insomnio.
Poco frecuentes	Ingesta compulsiva, compra compulsiva, delirio, hiperfagia, hipersexualidad, trastorno de la libido, paranoia, ludopatía, inquietud.
Frecuencia no conocida	ingesta compulsiva, hiperfagia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	mareo, discinesia, somnolencia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes	cefalea
Poco frecuentes	amnesia, hipercinesia, episodios de sueño repentino, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales incluyendo diplopía, visión borrosa y la reducción de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca[1]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, hipo
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipotensión
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, edema periférico
Frecuencia no conocida	síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	disminución de peso incluyendo pérdida de apetito
Poco frecuentes	aumento de peso

[1] 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.

Sindrome de Piernas Inquietas, reacciones adversas más frecuentes
Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (J 5%) en pacientes con Sindrome de Piernas Inquietas tratados con pramipexol fueron nauseas, 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 frecuentes	neumonía [1]
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 ludopatia[1]; confusión,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	delirio[1], alucinaciones, hiperfagia, trastornos de la libido, paranoia, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	
muy frecuentes	aumento del síndrome de piernas inquietas
frecuentes	mareos, dolor de cabeza, somnolencia
poco frecuentes	episodios de sueño repentino, sincope, hipercinesia[1], amnesia[1], discinesia
Trastornos oculares	
poco frecuentes	alteración visual incluyendo diplopia, visión borrosa y disminución de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	
poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca[1]
Trastornos vasculares	
poco frecuentes	hipotension
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
poco frecuentes	Disnea, hipo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas
Poco frecuentes	estrenimiento, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	hipersensibilidad, prurito, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga
Poco frecuentes	Edema periférico
Frecuencia no conocida	síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	disminución de peso incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso

[1] 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.

Somnolencia

El pramipexol se asocia a somnolencia (8,6%), y se ha asociado con casos poco frecuentes de somnolencia excesiva durante el día y episodios de sueño repentino (0,1%). Ver sección 4.4.

Trastornos de la libido

El pramipexol puede asociarse a trastornos de la libido, ya sea aumento o disminución.

Trastornos del control de los impulsos y comportamientos compulsivos

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson incluyendo pramipexol, especialmente con dosis altas, se han observado signos de ludopatía, aumento de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

libido e hipersexualidad, generalmente reversibles al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento (ver también sección 4.4).

En un estudio transversal, de cribado retrospectivo y casos-controles, con 3.090 pacientes con enfermedad de Parkinson, el 13,6% de los pacientes que recibieron tratamiento dopaminérgico o no dopaminérgico tuvieron síntomas de un trastorno del control de los impulsos en los últimos seis meses. Entre las manifestaciones observadas hubo ludopatía, compras compulsivas, alimentación compulsiva y comportamiento sexual compulsivo (hipersexualidad). Algunos posibles factores de riesgo independientes de los trastornos de control de los impulsos fueron los tratamientos dopaminérgicos y las dosis más elevadas de tratamiento dopaminérgico, la edad más joven (≤ 65 años), no estar casados y antecedentes familiares autocomunicados de comportamientos ludópatas.

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
En estudios clínicos y de post-comercialización se ha reportado casos de insuficiencia cardiaca en pacientes con pramipexol. En un estudio de uso de pramipexol en farmacoepidemiología, se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca en comparación con el no uso de pramipexol (razón de riesgo observada 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, web: 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 farmacológico 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 carbono activado y monitorización electrocardiográfica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas dopaminérgicos, código ATC: N04BC05

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 D_3.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

En voluntarios humanos se ha observado una reducción dosis-dependiente de la secreción de prolactina.

Ensayos clínicos 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 – IV de Hoehn y Yahr tratados con pramipexol. De ellos, aproximadamente 1.000 se encontraban en los estadios más avanzados, recibieron 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.

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 en enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

Ensayos clínicos en 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 Clínica Global de Mejoría (CGII). Para las dos variables principales se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con dosis de 0,25 mg, 0,5 mg y 0,75 mg de pramipexol sal en comparación con el placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, el valor basal de IRLS mejoro 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 CGII (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 polisomnografia 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con pramipexol en uno o más subgrupos de población pediátrica en Síndrome de Piernas Inquietas (ver sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

Ensayo clínico 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

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 el plasma se alcanzan en 1-3 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.
En el ser humano, la unión a proteínas del pramipexol es muy baja (< 20%) y el volumen de distribución es grande. En la rata, se observaron elevadas concentraciones en tejido cerebral (aproximadamente 8 veces superiores en comparación con el plasma).

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

La excreción renal de pramipexol inalterado constituye la vía principal de eliminación. Aproximadamente el 90% de la dosis marcada con ^{14}C 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 (t½) oscila entre 8 horas en las personas jóvenes y 12 horas en ancianos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 cardíaca, 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 (p. ej. separación del prepucio y apertura vaginal). Se desconoce la relevancia en humanos.

El 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 inhibidor del 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, 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 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

Almidón de maíz pregelatinizado
Manitol
Celulosa microcristalina
Povidona
Talco
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster (PA/ALU/PVC - Aluminio): 10 comprimidos por tira blíster.
Envases conteniendo 3 ó 10 tiras blíster (30 o 100 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pramipexol Aristo 0,18 mg comprimidos EFG – 74930
Pramipexol Aristo 0,7 mg comprimidos EFG – 74931

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

Fecha de la primera autorización: 31/10/2011
Fecha de la última renovación: 13/04/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

enero 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios