

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pramipexol Bluefish 0,18 mg comprimidos EFG

Pramipexol Bluefish 0,7 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Nota:

Las dosis de pramipexol publicadas en la bibliografía hacen referencia a su forma en 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 base)	Aspecto
0,18	Blanco, oblongos, 9 mm x 4,5 mm, sin recubrimiento, con una ranura de ruptura.
0,7	Blanco, oblongos, 9,5 mm de diámetro, sin recubrimiento, con ranura de ruptura y grabados con "PA" en cada una de las mitades en una cara y plana en la otra.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pramipexol está indicado en adultos 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 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").

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 (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 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 el aumento progresivo de dosis en los 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 interrupción brusca de la terapia dopaminérgica puede conducir al desarrollo de un síndrome neuroléptico maligno. 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).

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 las dosis.

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 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.

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 de pramipexol no ha sido investigada.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de pramipexol en niños menores de 18 años. El uso de pramipexol en población pediátrica en enfermedad de Parkinson no es relevante.

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 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).

Discinesias

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 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.

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 hayan 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 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 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 impulsos, como ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones e ingesta compulsiva, en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Pramipexol Bluefish. Si estos síntomas se desarrollan, se debe considerar una reducción/interrupción escalonada de la dosis.

Manía y delirio

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente por el desarrollo de la manía y delirio. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que puede darse manía y delirio en pacientes tratados con pramipexol. Si se presentan estos síntomas se debe de considerar una reducción/interrupción escalonada de la dosis.

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

Se ha notificado en la literatura que el tratamiento de otra patología con medicamentos dopaminérgicos puede resultar en aumentación. La aumentación se refiere a la aparición más temprana de síntomas por la noche (o incluso por la tarde), aumento de síntomas, y extensión de los mismos a las extremidades. La aumentación fue investigada específicamente en un ensayo clínico controlado de más de 26 semanas. Se observó aumentación en el 11,8% de los pacientes en el grupo de pramipexol (N = 152) y 9,4% de los pacientes en el grupo de 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

Para suspender el tratamiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson, se debe reducir gradualmente la dosis de pramipexol (ver sección 4.2). 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, que pueden ser graves. Se debe informar de ello a los pacientes antes de reducir gradualmente la dosis del agonista de la dopamina y monitorizarlos periódicamente a partir de entonces. En caso de síntomas persistentes, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de pramipexol (ver sección 4.8).

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.

Inhibidor / Competidor 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 y 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 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 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 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 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.

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 (p. ej. utilizar maquinaria) en las que una disminución en el 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

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 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 ($< 1/10.000$)

Enfermedad de Parkinson, reacciones adversas más frecuentes

Los reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) en pacientes con Parkinson tratados con pramipexol que con el placebo fueron: náuseas, disquinesia, hipotensión, mareos, somnolencia, insomnio, estreñimiento, alucinaciones, dolor de cabeza y fatiga. La incidencia de somnolencia aumenta a dosis superiores a 1.5mg de pramipexol sal al día (ver sección 4.2). Una reacción adversa más frecuente en combinación con levodopa fue discinesia. Hipotensión puede ocurrir al principio del tratamiento, especialmente si pramipexol es ajustado demasiado rápido.

Tabla 1. Enfermedad del Parkinson

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Neumonía
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	secreción inapropiada de la hormona antidiurética ¹
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones, confusión, alucinaciones, insomnio
Poco frecuentes	ingesta compulsiva ¹ , compras compulsivas, delirio, hiperfagia ¹ , 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 de la vista incluyendo diplopía, vista borrosa y disminución de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca ¹
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, exantema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga, edema periférico
Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia a 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 post-comercialización. Con un 95% de certeza, la categoría de la frecuencia no es mayor que poco frecuente, pero podría ser menor. No es posible disponer de una estimación precisa de la frecuencia ya 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

Otra indicación, reacciones adversas más frecuentes

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$) en pacientes tratados con pramipexol con otra indicación fueron: náuseas, dolor de cabeza, mareo y fatiga. Náusea y fatiga fueron notificados más frecuentemente en mujeres tratadas con pramipexol (20.8% y 10.5%, respectivamente) comparado con hombres (6.7% y 7.3%, respectivamente).

Tabla 2. Otras indicaciones

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	neumonía
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	secreción inapropiada de la hormona antidiurética ¹
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	sueños anormales, insomnio
Poco frecuentes	síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones, como ingesta y compra compulsiva, hipersexualidad y ludopatía ¹ , confusión, delirio, alucinaciones, hiperfagia ¹ , trastornos de la libido, paranoia ¹ , inquietud, manía ¹ , delirio ¹
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	mareo, dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	amnesia ¹ , discinesia, hiperkinesia ¹ , episodios de sueño repentino, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones de la vista incluyendo diplopía, vista borrosa y disminución de la agudeza visual
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	insuficiencia cardíaca ¹
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	abstinencia a agonistas de la dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor síndrome de abstinencia
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	disminución de peso, incluyendo pérdida de apetito, aumento de peso

¹ Este efecto adverso se ha observado en la experiencia post-comercialización. Con un 95% de certeza, la categoría de la frecuencia no es mayor que poco frecuente, pero podría ser menor. No es posible disponer

de una estimación precisa de la frecuencia ya que el efecto adverso no se registró en una base de datos de ensayos clínicos de 1.395 pacientes con otra indicación tratados con pramipexol

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).

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 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 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 sección 4.4)

En un estudio transversal de casos y controles y cribado retrospectivo incluyendo 3.090 pacientes con Parkinson, 13,6% de todos los pacientes recibiendo tratamiento dopaminérgico y no-dopaminérgico tuvieron desórdenes de impulsos de comportamientos anormales durante los últimos 6 meses. Las manifestaciones observadas fueron juego compulsivo, atracones, comportamiento sexual compulsivo (hiper-sexualidad). Posibles riesgos independientes del desorden impulsivo incluyen tratamientos dopaminérgico y dosis superiores de tratamiento dopaminérgico, juventud (≤ 65 años), no estar casado e historial familiar de adicción al juego.

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 (riesgo relativo 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: 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

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.

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 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, recibían tratamiento concomitante con levodopa y sufrían complicaciones motoras.

En la enfermedad de Parkinson inicial y avanzada, la eficacia de pramipexol en 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 la población pediátrica en la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

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).

Metabolismo o 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 C14 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 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 inhibitorio 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

Manitol

Almidón de maíz

Sílice coloidal anhidra

Povidona K 29/32

Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio

Envases con 30 o 100 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013,
100 28 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pramipexol Bluefish 0,18 mg comprimidos EFG 76452

Pramipexol Bluefish 0,7 mg comprimidos EFG 76451

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

Septiembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018