FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pramipexol Aurovitas 0,18 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 0,25 mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato, equivalente a 0,18 mg de pramipexol.

Pramipexol Aurovitas 0,7 mg comprimidos EFG:
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.

Pramipexol Aurovitas 0,18 mg comprimidos EFG:
Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, ovalados, bicóncavos, con bordes biselados, marcados en una de las caras con “Y” y “42”separados por una ranura y lisos con una ranura por la otra cara. El tamaño es de 6,5 mm X 4,5 mm.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Pramipexol Aurovitas 0,7 mg comprimidos EFG:
Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, redondos (9,3 mm de diámetro), planos, con bordes biselados, marcados en una de las caras con “Y” y “45” separados por una ranura y lisos con una ranura por la otra cara.
El comprimido se puede dividir en dosis 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, sólo (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 está indicado en adultos en el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave, hasta una dosis de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) (ver sección 4.2).

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

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 Aurovitas				
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 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 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 Aurovitas, 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 a razón de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día hasta llegar a una dosis diaria de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal). Posteriormente, la dosis se reducirá a razón 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).

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

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

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 de base/0,25 mg de sal al día). No se debe exceder una dosis máxima diaria de 1,57 mg de pramipexol base (2,25 mg de sal).

En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min, la dosis diaria de pramipexol debe administrase 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.

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

Síndrome de Piernas Inquietas
La dosis inicial recomendada de pramipexol es de 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) administrada una vez al día, 2-3 horas antes de acostarse. En los pacientes que requieran un alivio sintomático adicional, la dosis puede incrementarse cada 4-7 días hasta un máximo de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) por día (como se muestra en la siguiente tabla). Se debe usar la dosis mínima eficaz (ver sección 4.4 *Aumento del síndrome de piernas inquietas).*

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

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

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

Interrupción del tratamiento

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

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.

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 ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Síndrome 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 trastorno (ver sección 5.1).

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).

Discinesia

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

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

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 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 deben abstenerse de 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 de forma regular para vigilar las alteraciones en el control de impulsos. Debe advertirse a los pacientes y a las personas que les atienden que en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo pramipexol, pueden aparecer síntomas de alteración del control de los impulsos, que incluyen ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compras compulsivas, atracón e ingesta compulsiva de alimentos. Si aparecen tales síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

Manía y delirio
Los pacientes deben ser controlados regularmente en el desarrollo de manía y delirio. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que la manía y el delirio pueden ocurrir en pacientes tratados con pramipexol. La reducción de la dosis / interrupción escalonada se debe considerar si se presentan estos síntomas.

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

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

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.

Aumentación del síndrome de piernas inquietas
El tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con pramipexol puede resultar en una aumentación. La aumentación se refiere a una aparición más temprana de los síntomas por la noche (o incluso por la tarde), una intensificación de los síntomas y una propagación de los síntomas hasta afectar a otras extremidades.

El riesgo de aumento puede aumentar 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 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 proteínas plasmáticas
La unión de pramipexol a las proteínas plasmáticas es muy baja (< 20%), al igual que el 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 metabólica. Como los anticolinérgicos se eliminan principalmente por vía metabólica, el potencial de interacciones es limitado, si bien la interacción con anticolinérgicos no se ha investigado. No se han observado interacciones farmacocinéticas de la selegilina y la levodopa con el pramipexol.

Inhibidores/competidores de la vía de eliminación renal activa
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 pramipexol, reduciendo el aclaramiento de pramipexol. Debe considerarse la reducción de la dosis de pramipexol cuando estos medicamentos se administren concomitantemente 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.

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

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), por ejemplo, si se pueden esperar efectos antagonistas.

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 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, 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

Pramipexol puede tener una influencia importante 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 repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (por ejemplo, utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 normalmente comienzan al inicio de la terapia y tienden a desaparecer en el transcurso del tratamiento.

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

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

Enfermedad de Parkinson, reacciones adversas más frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥ 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, cefalea y fatiga. La incidencia de somnolencia se incrementa a dosis superiores a 1,5 mg de pramipexol sal por día (ver sección 4.2). Una reacción adversa más frecuente en combinación con levodopa fue la discinesia. La hipotensión puede producirse al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de pramipexol se titula demasiado rápido.

Tabla 1: Enfermedad de Parkinson

Sistema corporal	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones			neumonía		
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética[1]		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, alucinaciones, sueños anormales, confusión, síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones	compra compulsiva, ludopatía, inquietud, hipersexualidad, delusión, trastornos de la libido, paranoia, delirio, ingesta compulsiva[1], hiperfagia[1]	manía	
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, mareo, discinesia	cefalea	episodios de sueño repentino, amnesia, hipercinesia, síncope		
Trastornos oculares		alteraciones visuales incluyendo diplopía			

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

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

[1]Este efecto adverso se ha observado en la experiencia post-comercialización. 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 (≥ 5%) en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas tratados con pramipexol fueron náuseas, dolor de cabeza, mareo y fatiga. Las náuseas y la fatiga se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con pramipexol (20,8% y 10,5%, respectivamente) que en hombres (6,7% y 7,3%, respectivamente).

Tabla 2: Síndrome de piernas inquietas

Sistema corporal	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)**	**Frecuencia no conocida**

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

Infecciones e infestaciones			neumonía[1]	
Trastornos endocrinos			secreción inadecuada de la hormona antidiurética[1]	
Trastornos psiquiátricos		insomnio sueños anormales	inquietud confusión alucinaciones trastornos de la libido delirio[1] hiperfagia[1] paranoia[1] manía[1] delirio[1] síntomas conductuales de trastornos del control de los impulsos y compulsiones[1] (tales como: compra compulsiva, ludopatía, hipersexualidad, ingesta compulsiva)	
Trastornos del sistema nervioso	aumento del síndrome de piernas inquietas	cefalea mareo somnolencia	episodios de sueño repentino síncope discinesia amnesia[1] hipercinesia[1]	
Trastornos oculares			alteraciones visuales incluyendo disminución de la agudeza visual diplopia visión borrosa	
Trastornos cardiacos			insuficiencia cardíaca[1]	
Trastornos vasculares			hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			disnea hipo	
Trastornos gastrointestinales	náuseas	estreñimiento vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			hipersensibilidad prurito exantema	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de		fatiga	edema periférico	síndrome de abstinencia de agonistas de la

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

administración				dopamina, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor
Exploraciones complementarias			disminución de peso incluyendo pérdida de apetito aumento de peso	

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Somnolencia

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

Trastornos de la libido

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

Trastornos del control de los impulsos

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo pramipexol, puede producirse ludopatía, aumento de la líbido, hipersexualidad, gasto o compras compulsivas, atracón e ingesta compulsiva de alimentos (ver sección 4.4).

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

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina

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

Insuficiencia cardíaca

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

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

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

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

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

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

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

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

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 escalado de dosis en el grupo de pramipexol. Sin embargo, no hubo diferencia significativa durante la fase de mantenimiento. Estos puntos deben ser considerados a la hora de comenzar el tratamiento con pramipexol en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Población pediátrica

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

Eficacia clínica y seguridad en el Síndrome de Piernas Inquietas

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

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

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

La eficacia se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo a más largo plazo. Tras 26 semanas de tratamiento, hubo una reducción media ajustada de la puntuación total de la escala IRLS de 13,7 y 11,1 puntos en los grupos de pramipexol y placebo, respectivamente, con una diferencia media de tratamiento de -2,6 estadísticamente significativa ($p= 0,008$). Las tasas de respuesta CGI-I (moderadamente mejor, mucho mejor) fueron 50,3% (80/159) y 68,5% (111/162) para placebo y pramipexol, respectivamente ($p= 0.001$), correspondientes a un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 6 (95% IC: 3,5; 13,4).

Población pediátrica

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

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

Eficacia clínica y seguridad en Síndrome de Tourette

La eficacia de pramipexol (0,0625-0,5 mg/día) en pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años con Síndrome de Tourette se evaluó en un estudio doble ciego, aleatrorizado, 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: cefalea (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 significativos que condujeron a la interrupción de la medicación del estudio para pacientes tratados con pramipexol fueron estado de confusión, trastornos del habla y agravamiento de la enfermedad (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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.

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

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 (por ejemplo, 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

Manitol (E 421)
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra
Povidona K30
Povidona K90
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Pramipexol Aurovitas comprimidos está disponible en envases blíster de Poliamida/lámina de Aluminio/PVC – lámina de Aluminio y en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapón de polipropileno que contiene algodón.

Tamaños de envase
Blísteres: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 y 200 comprimidos.
Frasco PEAD: 90, 100 y 1.000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España
Telf.: 91 630 86 45
Fax: 91 630 26 64

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pramipexol Aurovitas0,18 mg comprimidos EFG: 76.879
Pramipexol Aurovitas0,7 mg comprimidos EFG: 76.880

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2013
Fecha de la última renovación: Agosto 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

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